

**Inhibitoren tumorrelevanter Proteinkinasen auf der Basis  
von 7-Acetyl-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on:  
Synthese und biologische Aktivität**

Von der Fakultät für Lebenswissenschaften  
der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina  
zu Braunschweig

zur Erlangung des Grades einer  
Doktorin der Naturwissenschaften  
(Dr. rer. nat.)

genehmigte  
Dissertation

von  
**Bianca Melanie Berger**  
aus Kaufbeuren

1. Referent:	Professor Dr. Conrad Kunick
2. Referent:	Professor Dr. Hermann Wätzig
eingereicht am:	23.04.2007
mündliche Prüfung (Disputation) am:	02.07.2007

Druckjahr 2007

## Vorveröffentlichungen der Dissertation

Teilergebnisse aus dieser Arbeit wurden mit Genehmigung der Fakultät für Lebenswissenschaften, vertreten durch den Mentor der Arbeit, in folgenden Beiträgen vorab veröffentlicht:

Tagungsbeiträge:

Berger, B., Kubbutat, M. H. G., Schächtele, C., Totzke, F., Bednarski, P. and Kunick, C.: Synthesis and kinase inhibitory activity of phenylpropenoylbenzazepinones. (Poster) DPhG-Jahrestagung, Mainz (2005).

Berger, B., Kubbutat, M. H. G., Schächtele, C., Totzke, F., Lemcke, T. and Kunick, C.: 7-(2-Anilino-4-pyrimidinyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-ones: A new series of Aurora A kinase inhibitors. (Poster) Helsinki Drug Research 2006, Helsinki (2006).

Abstract: *Eur. J. Pharm. Sci.* **2006**, 28, Suppl. 1, S23.



Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Februar 2004 bis April 2007 am Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig unter Anleitung von

**Herrn Prof. Dr. C. Kunick,**

dem ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas, seine engagierte Betreuung und Unterstützung sehr herzlich danken möchte.

Mein besonderer Dank gilt auch

**Herrn Prof. Dr. H. Wätzig**

für die Übernahme des Korreferats.



Meinen Eltern und Matthias gewidmet





# Inhaltsverzeichnis

	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>IV-VIII</b>
<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Proteinkinasen: Zielstrukturen in der Tumorthherapie	1
1.2	Einteilung der Proteinkinasen	1
1.3	Struktureller Aufbau der Proteinkinasen	6
1.4	Proteinkinase-Inhibitoren	14
1.4.1	Niedermolekulare Proteinkinase-Inhibitoren	14
1.4.2	Monoklonale Antikörper (MAK)	21
1.5	Ausgewählte Proteinkinasen	22
1.5.1	Aurora A und B	22
1.5.2	VEGFR	25
<b>2</b>	<b>Ziel der Arbeit</b>	<b>29</b>
<b>3</b>	<b>Synthesen</b>	<b>33</b>
3.1	Synthese des 7-Acetyl-1,3,4,5-tetrahydro-2 <i>H</i> -1-benzazepin-2-ons	33
3.2	Synthese der 7-(1 <i>H</i> -Indol-2-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2 <i>H</i> -1-benzazepin-2-one	36
3.3	Synthese der 7-(3-Methyl-1 <i>H</i> -indol-2-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2 <i>H</i> -1-benzazepin-2-one	43
3.4	Synthese des 7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2 <i>H</i> -1-benzazepin-2-ons	46
3.5	Synthese der 7-(3-Cycloalkylamino-2-propenoyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2 <i>H</i> -1-benzazepin-2-one	47
3.6	Synthese der 7-(2-Pyridyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2 <i>H</i> -1-benzazepin-2-one	49

3.7	Synthese der 7-Azolopyrimidinyl-1,3,4,5-tetrahydro-2 <i>H</i> -1-benzazepin-2-one	52
3.8	Synthese der 7-(1-Phenyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2 <i>H</i> -1-benzazepin-2-one	58
3.9	Synthese der 7-(2-Anilino-4-pyrimidinyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2 <i>H</i> -1-benzazepin-2-one	64
3.10	Synthese der <i>N</i> -Phenylguanidiniumnitrate	69
3.11	Synthese der 7-[(2 <i>E</i> )-3-Phenyl-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2 <i>H</i> -1-benzazepin-2-one	73
3.12	Synthese der 7-(1,5-Diphenyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2 <i>H</i> -1-benzazepin-2-one	78
3.13	Synthese der 7-(2-Anilino-6-phenyl-4-pyrimidinyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2 <i>H</i> -1-benzazepin-2-one	83
3.14	Synthese der 7-(6-Oxo-4-phenyl-1,6-dihydro-2-pyridinyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2 <i>H</i> -1-benzazepin-2-one	85
3.15	Synthese des 2-(1 <i>H</i> -1,2,3-Benzotriazol-1-yl)acetamids	89
3.16	Synthese des 2-Amino-6-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -1-benzazepin-7-yl)-4-phenylnicotinonitrils	90
<b>4</b>	<b>Biologische Aktivität</b>	<b>94</b>
4.1	Proteinkinase-inhibitorische Aktivität	94
4.1.1	Struktur-Aktivitäts-Beziehungen für die 7-(2-Anilino-4-pyrimidinyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2 <i>H</i> -1-benzazepin-2-one	99
4.1.2	Bindungsmodus der 7-(2-Anilino-4-pyrimidinyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2 <i>H</i> -1-benzazepin-2-one in der ATP-Bindungstasche	101
4.2	Testung der in vitro-Antitumoraktivität	105
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>110</b>

<b>6</b>	<b>Summary</b>	<b>112</b>
<b>7</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	<b>114</b>
7.1	Allgemeines	114
7.2	Synthese/Analytische Daten	117
	Anhang zu Kapitel 7.2	263
7.3	Biologische Daten	266
7.3.1	Proteinkinase-Assays (ProQinase)	266
7.3.2	In vitro Tumorzelllinien-Screening (NCI)	285
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>287</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
ACN	Acetonitril
äquiv.	Äquivalent
ALL	akute lymphatische Leukämie
AML	akute myeloische Leukämie
aPK	Atypical Protein Kinase
Asp	Aspartat
ATP	Adenosin-5'-triphosphat
Bcr-Abl	Breakpoint Cluster Region-Abelson Tyrosine Kinase
ber.	berechnet
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
konz.	konzentriert
CDCl <sub>3</sub>	Deuterochloroform
CDK	Cyclin-Dependent Kinase
cKIT	v-KIT Hardy-Zuckerman 4 Feline Sarcoma Viral Oncogene Homolog
CML	chronisch myeloische Leukämie
CONFIRM1/2	Colorectal Oral Novel Therapy For The Inhibition Of Angiogenesis And Retarding Of Metastases In First-/Second-Line
δ	chemische Verschiebung
d	Tag oder Dublett
DAD	Diode Array Detector
DC	Dünnschichtchromatographie
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyan- <i>p</i> -benzochinon

DEPT	Distorsionless Enhancement By Polarisation Transfer
DMA	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMF-DMA	<i>N,N</i> -Dimethylformamid-Dimethylacetal
[D <sub>6</sub> ]DMSO	Hexadeuterodimethylsulfoxid
DMSO	Dimethylsulfoxid
D <sub>2</sub> O	Deuteriumoxid
EI	Elektronenstoß-Ionisation
EMA	European Agency For The Evaluation Of Medicinal Products, London
engl.	englisch
ePK	Eucaryotic (Typical) Protein Kinase
ESI	Elektrospray-Ionisation
Fa.	Firma
FDA	Food and Drug Administration, USA
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor
gef.	gefunden
GI <sub>50</sub>	Growth Inhibition 50%
GIST	gastrointestinale Stromatumore
Glu	Glutamat
Gly	Glycin
GSK-3	Glycogen Synthase Kinase-3
h	Stunde(n)
H <sub>2</sub> O	Wasser
His	Histidin
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Correlation
HPLC	High Performance Liquid Chromatography

Hz	Hertz
IC <sub>50</sub>	Inhibitory Concentration 50%
Ile	Isoleucin
IR	Infrarot
ISEL	Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
<i>J</i>	Kopplungskonstante
KBr	Kaliumbromid
konz.	konzentriert
LC <sub>50</sub>	Lethal Concentration 50%
Leu	Leucin
Lit.	Literatur
m	Multiplett
M	molar
MAK	monoklonaler Antikörper
MAP	p38-alpha Mitogen-Activated Protein Kinase
Mcl1	Myeloid Cell Leukemia Sequence 1
MG-MID	Meangraph Midpoint
MHz	Megahertz
min	Minute(n)
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid
m/z	Masse pro Ladungseinheit
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NCI	National Cancer Institute
nm	Nanometer
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOE	Nuclear Overhauser Enhancement
NRTK	Nicht-Rezeptor-assoziierte Tyrosinkinase
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer

Ph <sup>+</sup> ALL	Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie
pIC <sub>50</sub>	dekadischer Logarithmus des IC <sub>50</sub> -Wertes
PIGF	Placental Growth Factor
PPA	Polyphosphorsäure
ppm	Parts Per Million
%ig	prozentig
PTB-Domäne	Protein Tyrosine-Binding Domain
q	Quartett
quart.	quartär
RT	Raumtemperatur
RTK	Rezeptor-Tyrosinkinase
s	Singulett
Schmp.	Schmelzpunkt
SH2-Domäne	Src Homology-2 Domain
STK	Serin-/Threoninkinase
t	Triplett
TARGET	Therapeutic Arthritis Research & Gastrointestinal Event Trial
tert.	tertiär
TFA	Trifluoressigsäure
TGI	Total Growth Inhibition
Thr	Threonin
t <sub>m</sub>	Totzeit
TMS	Tetramethylsilan
t <sub>s</sub>	Nettoretentionszeit
u. a.	unter anderem
Val	Valin
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

VPF	vaskulärer Permeabilitätsfaktor
W	Watt
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
° C	Grad Celsius



# **1 Einleitung**

## **1.1 Proteinkinasen: Zielstrukturen in der Tumorthherapie**

Proteinkinasen sind an der Signaltransduktion in eukaryotischen Zellen wesentlich beteiligt. Sie regulieren grundlegende zelluläre Prozesse wie Zelldifferenzierung, Zellwachstum, Proliferation, Migration und Zelltod (Apoptose). Fehlregulierte Proteinkinasen können zu schweren pathophysiologischen Auswirkungen im menschlichen Organismus führen.<sup>1, 2</sup>

Bei einer Vielzahl inflammatorischer und proliferativer Erkrankungen wie z.B. rheumatoider Arthritis, Psoriasis, Asthma und Krebs sowie neurologischen und kardiovaskulären Erkrankungen konnte eine Dysfunktion einzelner Proteinkinasen nachgewiesen werden. Im Zusammenhang mit Krebs ist insbesondere eine Überfunktion der Kinasen von Bedeutung. Die überhöhte Aktivität kann auf Faktoren wie Überexpression der Kinase, Verlust an Hemmfaktoren, Überexpression an stimulierenden Faktoren oder konstitutive Aktivität der Kinase zurückgeführt werden. In der Tumorgenese spielen Proteinkinasen eine zentrale Rolle bei Signaltransduktionsprozessen, die die Bereiche Angiogenese, Proliferation, Metastasierung, Survival, Apoptose und Transkription betreffen.<sup>3, 4 5</sup>

## **1.2 Einteilung der Proteinkinasen**

Das Proteinkinase-Komplement (Kinom) des Menschen codiert für 518 Proteinkinasen. 478 dieser Kinasen sind durch eine stark konservierte, 250-300 Aminosäuren umfassende katalytische Domäne charakterisiert.

Sie werden zur Gruppe der typischen eukaryotischen Proteinkinasen (ePK) zusammengefasst. Demgegenüber stehen 40 atypische Proteinkinasen (aPK), die eine enzymatische Aktivität besitzen, aber keine konservierte katalytische Domäne aufweisen. Die von Hanks und Hunter<sup>6</sup> vorgenommene Klassifizierung der Kinasen in Gruppen, Familien und Subfamilien wurde von Manning und Mitarbeitern<sup>7</sup> auf insgesamt neun Gruppen (sieben Hauptgruppen mit 365 Kinasen<sup>8</sup>: AGC, CAMK, CK1, CMGC, STE, TK und TKL), 134 Familien und 196 Subfamilien erweitert. Die Einteilung basiert auf Kriterien wie z.B. Sequenzähnlichkeiten der katalytischen Domäne, Strukturmerkmalen und Sequenzgleichheiten außerhalb der katalytischen Domäne und ähnlichen biologischen Funktionen.<sup>6, 7</sup>

In Abhängigkeit ihrer Wirkungsspezifität werden die Proteinkinasen der Gruppe der Transferasen zugeordnet. Kinasen katalysieren die Übertragung von  $\gamma$ -Phosphatgruppen von Adenosin-5'-triphosphat (ATP) auf Substratproteine. In Eukaryoten erfolgt die Phosphorylierung an den Hydroxylgruppen von Serin-, Threonin- und Tyrosinresten der Substrate.<sup>9</sup> In Abhängigkeit ihrer Substratspezifität ist eine Unterteilung der Proteinkinasen in Serin-/Threonin- und Tyrosinkinasen möglich. Die Tyrosinkinasen lassen sich wiederum in membranständige Rezeptor-Tyrosinkinasen (RTK) und cytosolisch oder im Zellkern vorliegende Nicht-Rezeptor-assoziierte Tyrosinkinasen (NRTK; non-receptor TK) unterteilen.<sup>1, 2</sup>

### Serin-/Threoninkinasen (STK)

Innerhalb der großen Gruppe der Serin-/Threoninkinasen konnte eine Reihe von Enzymen mit Tumorerkrankungen in Verbindung gebracht werden. Wichtige Proteinkinasen in diesem Zusammenhang sind z.B. die

Cyclin-abhängigen Kinasen (CDK, engl.: cyclin-dependent kinases), die im Zusammenspiel mit Cyclinen zentrale Regulatoren des Zellzyklus darstellen.<sup>10</sup>

Die im Rahmen dieser Arbeit relevanten Serin-/Threoninkinasen Aurora A und B werden in Kapitel 1.5.1 beschrieben.

#### Nicht-Rezeptor-assoziierte Tyrosinkinasen (NRTK)

Zum jetzigen Zeitpunkt sind 32 cytoplasmatisch oder im Zellkern vorliegende Nicht-Rezeptor-assoziierte Tyrosinkinasen, eingeteilt in zehn Unterfamilien, bekannt.<sup>11</sup> Sie zeigen eine hohe strukturelle Variabilität mit häufig zusätzlichen Signal- oder Protein-Protein-Interaktionsdomänen<sup>12</sup>. Einige von ihnen sind mit Zellmembranen assoziiert<sup>13</sup>. Weniger als die Hälfte der Kinasen sind nachweislich an der Tumorgenese beteiligt.

#### Rezeptor-Tyrosinkinasen (RTK)

Die Familie der Rezeptor-Tyrosinkinasen setzt sich aus 58 Enzymen zusammen.<sup>14</sup> Die Klassifizierung in 20 Unterfamilien, basierend auf dem strukturellen Aufbau der Kinasen, ist in Tabelle 1-1 wiedergegeben.<sup>11</sup>

Tabelle 1-1: Unterteilung der RTK in Unterfamilien

	<b>Prototyp der Unterfamilie</b>	<b>Kinasen der Unterfamilie</b>
1	EGFR	EGFR, ERBB2, ERBB3, ERBB4
2	Insulin-R	INS-R, IGF-1R, IRR
3	PDGFR	PDGFR- $\alpha$ , - $\beta$ , CSF-1R, KIT/SCFR, FLK2/FLT3
4	VEGFR	VEGF-R1, -R2, -R3
5	FGFR	FGF-R1, -R2, -R3, -R4
6	KLK/CCK	CCK4
7	NGFR	TRKA, TRKB, TRKC
8	HGFR	MET, RON
9	EPHR	EPHA1 bis EPHA8, EPHB1 bis EPHB6
10	AXL	AXL, MER, TYRO3
11	TIE	TIE, TEK
12	RYK	RYK
13	DDR	DDR1, DDR2
14	RET	RET
15	ROS	ROS
16	LTK	LTK, ALK
17	ROR	ROR1, ROR2
18	MUSK	MUSK
19	LMR	AATYK, AATYK2, AATYK3
20	?	RTK106

Tabelle 1-1 gibt die Unterteilung der 58 menschlichen Rezeptor-Tyrosinkinasen in 20 Unterfamilien wieder. In der rechten Spalte sind die einzelnen Kinasen, geordnet nach Unterfamilien, angegeben. In der mittleren Spalte ist der jeweilige Prototyp jeder Unterfamilie vermerkt.

(modifiziert nach Blume-Jensen/Hunter<sup>11</sup>)

Die Vertreter der RTK-Familie zeigen ein gemeinsames dreiteiliges Strukturprinzip: eine glykosylierte, extrazelluläre Domäne, eine hydrophobe Transmembranhelix und einen intrazellulären Bereich mit enzymatisch aktivem Zentrum. Die cytoplasmatische Domäne lässt sich

wiederum in eine juxtamembranäre Region, eine Tyrosinkinase-katalytische Domäne und einen C-terminalen Bereich gliedern.<sup>15, 16</sup>

Zwischen den verschiedenen Vertretern der RTK-Familie weist die cytoplasmatische Domäne eine deutliche Homologie auf. Demgegenüber zeigt die extrazelluläre Domäne mit dem Liganden-bindenden Bereich größere variable Struktur motive. Die strukturelle Diversität in der extrazellulären Domäne ist Bedingung für eine spezifische Ligandenbindung und bildet gleichzeitig die Grundlage für die von Blume-Jensen und Hunter<sup>11</sup> wiedergegebene Klassifizierung in Unterfamilien.<sup>13, 15, 16</sup>

Die Signaltransduktionskaskade der Rezeptor-Tyrosinkinasen wird durch die Bindung des jeweilig spezifischen Liganden initiiert. Die Ligandenbindung führt zu einer Konformationsveränderung, in der Regel gefolgt von einer Dimerisierung des Rezeptors. Neben der Entstehung von Homodimeren konnte innerhalb einer Unterfamilie auch die Bildung von Heterodimeren nachgewiesen werden.<sup>16, 17</sup>

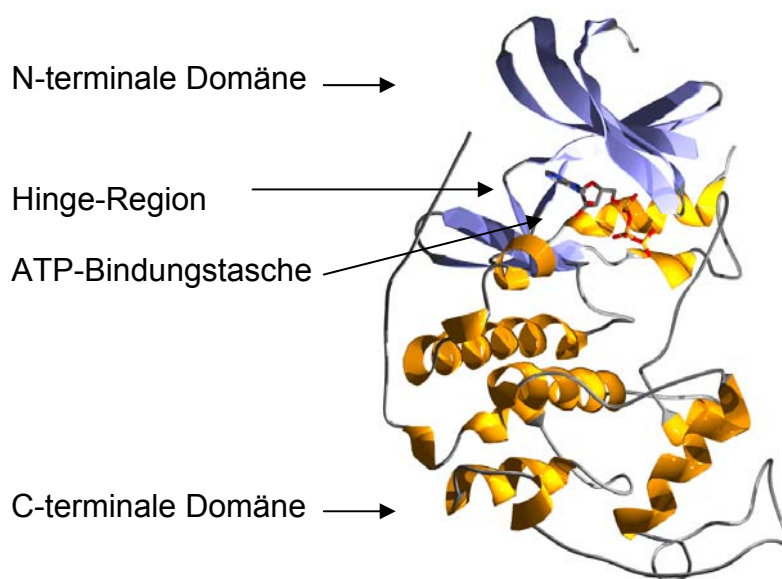
Durch die anschließende Autophosphorylierung von Tyrosinresten im cytoplasmatischen Bereich wird der Rezeptor in seine aktive Form überführt: Die ATP-Bindungsstelle und die Proteinbindungsstellen für Proteine mit Phosphotyrosin-Erkennungsstelle wie z.B. SH2-Domäne (Src homology-2 domain) oder PTB-Domäne (protein tyrosine-binding domain) können nun ihre jeweiligen Substrate binden. Das Signal kann im weiteren Verlauf über nachgeschaltete Signalproteine der Signaltransduktionskaskade bis in den Zellkern weitergeleitet werden, wo eine veränderte Genexpression hervorgerufen wird.<sup>17, 1, 15</sup>

Die im Rahmen dieser Arbeit relevanten Rezeptor-Tyrosinkinasen VEGF-R2 und VEGF-R3 werden in Kapitel 1.5.2 beschrieben.

### 1.3 Struktureller Aufbau der Proteinkinasen

Die eukaryotischen Proteinkinasen besitzen eine einheitliche, charakteristische Struktur. Sie bestehen aus einer N- und einer C-terminalen Domäne, die über eine kurze Aminosäuresequenz, die Hinge-Region, miteinander verbunden sind (Abbildung 1-1). Der N-terminale Bereich besteht vorwiegend aus antiparallelen  $\beta$ -Faltblattstrukturen; der größere, C-terminale Bereich setzt sich hauptsächlich aus  $\alpha$ -Helices zusammen. Das Verbindungsstück der beiden Domänen, die Hinge-Region (hinge, engl.: Scharnier), ermöglicht eine Beweglichkeit/Rotation der beiden Domänen, soweit die Sekundärstruktur nicht beeinträchtigt wird.<sup>18, 19</sup>

Abbildung 1-1: Struktureller Aufbau der Proteinkinasen am Beispiel von CDK2



Darstellung der Cyclin-abhängigen Kinase 2 (CDK2) mit ihrem natürlichen Substrat ATP: Pfeile =  $\beta$ -Faltblattstrukturen; Bänder =  $\alpha$ -Helices; N-terminale Domäne = violett; C-terminale Domäne = gelbbraun

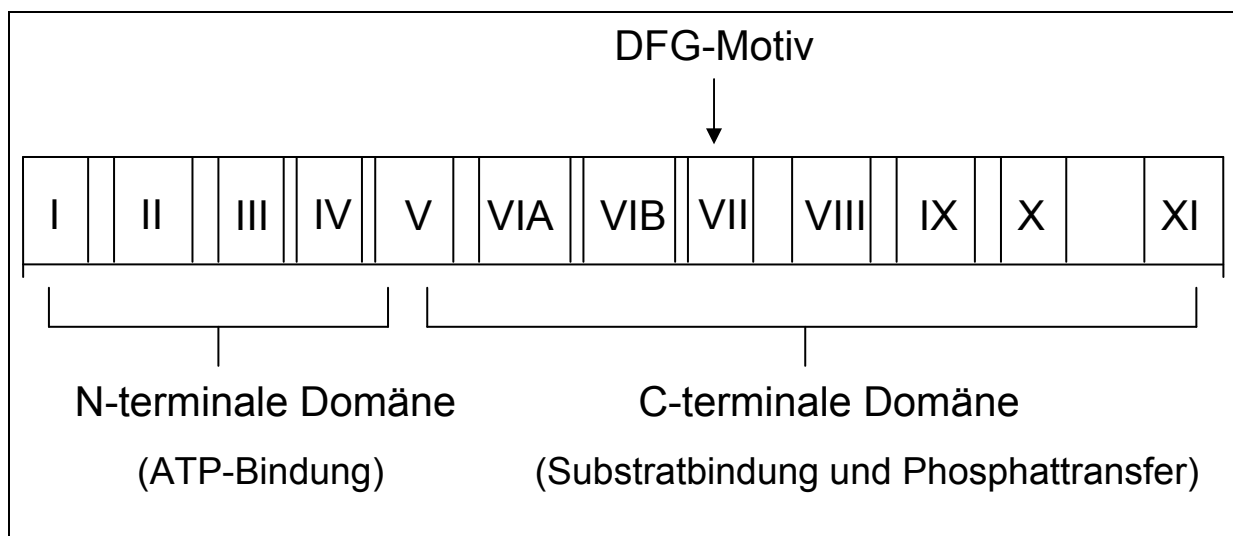
Die Abbildung wurde basierend auf dem pdb-file 1B39<sup>20</sup> erstellt. Die Visualisierung erfolgte mit Deep View/SwissPdb-viewer Version 3.7 und PovRay 3.6.

Größe, Lokalisierung in der Zelle, Substratspezifität sowie Aktivierungsmechanismen variieren zwischen den einzelnen Proteinkinasen. Die 250-300 Aminosäuren umfassende katalytische Domäne hingegen ist ein stark konserviertes Zentrum.<sup>6</sup>

In der katalytischen Domäne müssen drei wesentliche Vorgänge reguliert werden: die Bindung des Substratproteins, die Bindung des Phosphat-Donors ATP und eines zweiwertigen Kations (in der Regel Magnesium- oder Manganionen) und die Übertragung des Phosphats von ATP auf das Substratprotein.<sup>6</sup>

Eine Gliederung der katalytischen Domäne in 12 mit römischen Ziffern gekennzeichnete Subdomänen ist möglich (Abbildung 1-2). Die Subdomänen I-V, die an der ATP-Kation-Bindung beteiligt sind, befinden sich auf der N-terminalen Domäne. Die Subdomänen V-XI sind der C-terminalen Region zugeordnet. Sie spielen eine zentrale Rolle beim Phosphattransfer von ATP auf das Substrat und bei der Substratproteinbindung.<sup>8</sup>

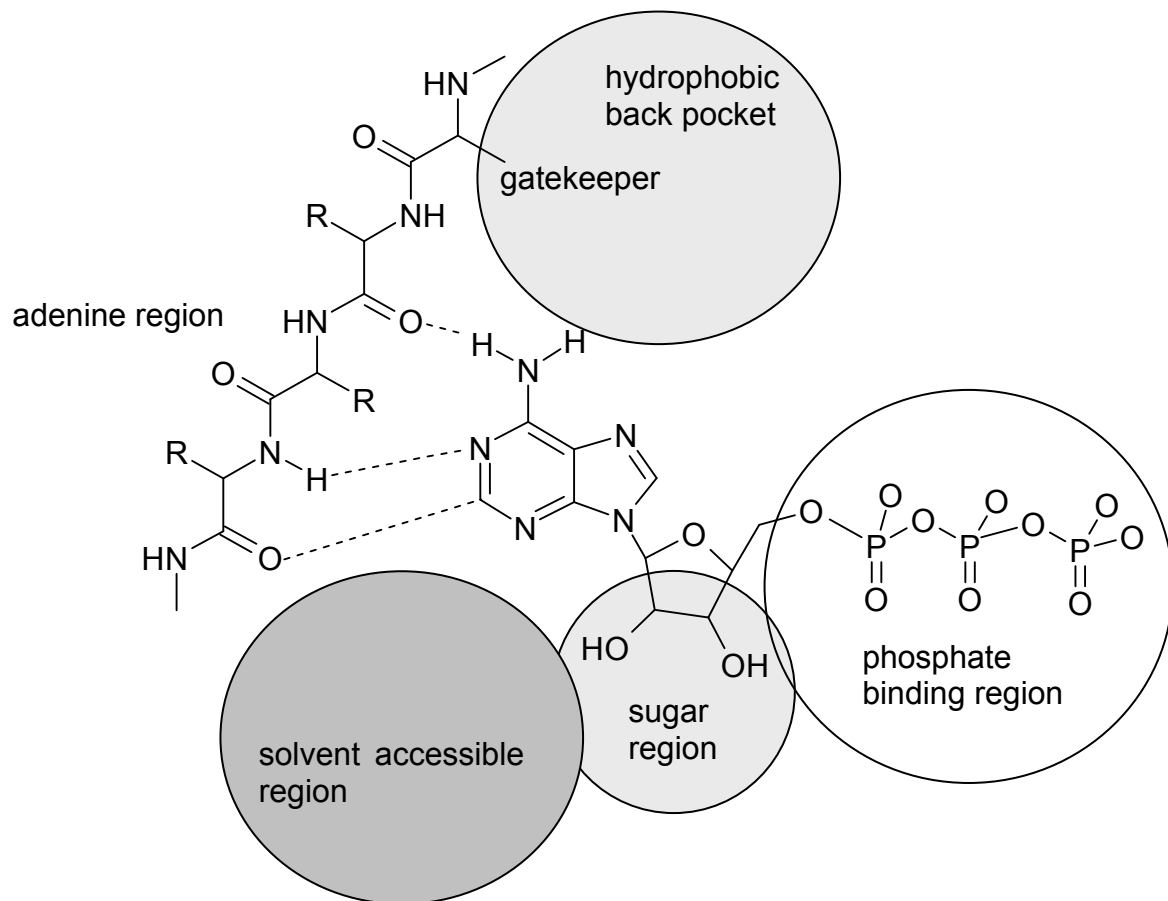
Abbildung 1-2: Schematische Darstellung der 12 Subdomänen der katalytischen Domäne



(modifiziert nach Hanks<sup>8</sup>)

Die ATP-Bindungstasche der katalytischen Domäne ist in der Kavität zwischen der N- und C-terminalen Domäne lokalisiert. Nach Vulpetti et al.<sup>9</sup> wird sie als ein 38 Aminosäuren umfassender Bereich betrachtet, der sich in fünf Regionen gliedern lässt: die Adenin-, die Zucker-, die Phosphat-Region, die hydrophobe Tasche und einen Lösungsmittel-zugängigen Bereich (Abbildung 1-3).

Abbildung 1-3: Zweidimensionale Darstellung der ATP-Bindungstasche



Die gepunkteten Linien entsprechen Wasserstoffbrückenbindungen.  
(modifiziert nach Vulpetti et al.<sup>9</sup>)

Die einzelnen Regionen der ATP-Bindungstasche werden im Folgenden vorgestellt.



### Adenin-Region (adenine region)

In der Adenin-Region, die sich in direkter Nachbarschaft der sechs bis sieben Aminosäuren umfassenden Hinge-Kette (hinge region) befindet, wird das natürliche Substrat ATP über drei Wasserstoffbrücken gebunden. Die Erkennung erfolgt über die Aminogruppe an C6, den N1-Adenin-Stickstoff und die aromatische 2-CH-Gruppe des Adenins mit einem Carbonylsauerstoff oder einer Aminogruppe der Aminosäuren der Hinge-Region (Donor-Akzeptor-Donor-Prinzip).<sup>9</sup>

Das Auftreten der eher ungewöhnlichen  $\text{CH}\cdots\text{O}$ -Wasserstoffbrückenbindung in Protein-Ligand-Komplexen wurde von Pierce und Mitarbeitern<sup>21</sup> anhand einer Analyse aller zu dem Zeitpunkt vorhandenen Röntgenkristallstrukturen von Proteinkinasen im Komplex mit Proteinkinase-Inhibitoren und theoretischen Berechnungen bestätigt. Für die Ausbildung einer  $\text{CH}\cdots\text{O}$ -Wasserstoffbrückenbindung wird ein starker Donator benötigt. Präferiert in Protein-Ligand-Komplexen sind Liganden mit CH-Gruppen benachbart zu Heteroatomen in Heterocyclen, wie z.B. die 2-CH-Gruppe des Adenins des natürlichen Kinase-Liganden ATP.

Neben den beschriebenen Wasserstoffbrückenbindungen existieren weitere nicht-polare Wechselwirkungen mit hydrophoben Resten aus den N- und C-terminalen Bereichen.<sup>9</sup>

Die meisten ATP-kompetitiven Inhibitoren ahmen den Bindungsmodus von ATP nach. Nahezu alle Proteinkinase-Inhibitoren weisen mindestens eine Wasserstoffbrückenbindung zur Hinge-Region auf. Die Anzahl der Wasserstoffbrückenbindungen korreliert jedoch nicht mit der Potenz eines Inhibitors.<sup>22</sup>

### Zucker-Region (sugar region)

In der Zucker-Region erfolgt die Bindung der Ribose des ATP über eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen einer Hydroxylgruppe der Ribose und einer meist polaren, aber variablen Aminosäure der C-terminalen Domäne.<sup>9</sup>

### Phosphat-Region (phosphate region)

In der Phosphat-Region erfolgt die Bindung des Triphosphats des ATP, in der Regel unter Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung zwischen einer Phosphatgruppe und einem konservierten Lysin-Rest des Enzyms.<sup>9</sup>

Als eine wichtige funktionelle Einheit der Tertiärstruktur in dieser Region ist die Glycin-reiche Schleife mit dem Sequenzmotiv Gly-Xxx-Gly-Xxx-Xxx-Gly-Xxx-Val (glycin-rich loop) zu sehen. Die innerhalb der N-terminalen Domäne lokalisierte Schleife ist an der Ausrichtung des  $\gamma$ -Phosphats des ATP, der Katalyse des Phosphattransfers und der Regulation der Proteinkinasen beteiligt.<sup>23</sup>

### Hydrophobe Region (hydrophobic back pocket, buried region)

Die überwiegend hydrophobe Region wird durch das natürliche Substrat ATP nicht zur Bindung genutzt. Die große Sequenzvariabilität aufweisende Domäne kann innerhalb der verschiedenen Kinasen in Größe und Form variieren. Am Eingangsbereich der hydrophoben Tasche, als erste Aminosäure der Hinge-Region, befindet sich eine wichtige, als Gatekeeper (Synonym: molecular gate) bezeichnete Aminosäure. Der Gatekeeper ist eine zwischen den einzelnen Kinasen variierende Aminosäure. In vielen Kinasen liegen relativ kleine Aminosäuren wie Valin oder Threonin vor, aber auch voluminösere Aminosäuren konnten nachgewiesen werden. Größe und räumliche Anordnung

dieser einzelnen Aminosäure entscheiden, in welchem Maß die hydrophobe Tasche für die Bindung von Proteinkinase-Inhibitoren zur Verfügung steht. Dieser Zusammenhang macht deutlich, dass der Gatekeeper als Selektivitätskriterium anzusehen ist.<sup>22</sup>

An den Bindungsmotiven einiger Proteinkinase-Inhibitoren sind Interaktionen mit der Gatekeeper-Aminosäure beteiligt. Die gebildete Wasserstoffbrückenbindung führt zu einer gesteigerten Bindungsaffinität des Inhibitors, kann sich jedoch nachteilig auswirken, wenn eine Mutation des Gatekeepers stattgefunden hat. Die Bindung des Inhibitors kann sowohl abgeschwächt sein als auch vollständig verloren gehen.

Die Resistenzentwicklung der Kinase Bcr-Abl gegenüber Imatinib (**1**) (STI571, Glivec®, Novartis Pharma) kann u. a. auf eine Mutation des Gatekeepers zurückgeführt werden. Der erstmals 2001 zugelassene Tyrosinkinase-Inhibitor hemmt selektiv die Tyrosinkinasen Bcr-Abl, c-KIT und PDGFR. Anwendungsgebiete sind z.B. die Philadelphia-Chromosom (Bcr-Abl)-positive (Ph<sup>+</sup>) chronisch myeloische Leukämie (CML) in chronischer und akzelerierter Phase oder Blastenkrise sowie KIT-(CD 117)-positive, nicht reserzierbare und/oder metastasierte maligne gastrointestinale Stromatumore (GIST).<sup>24-26</sup>

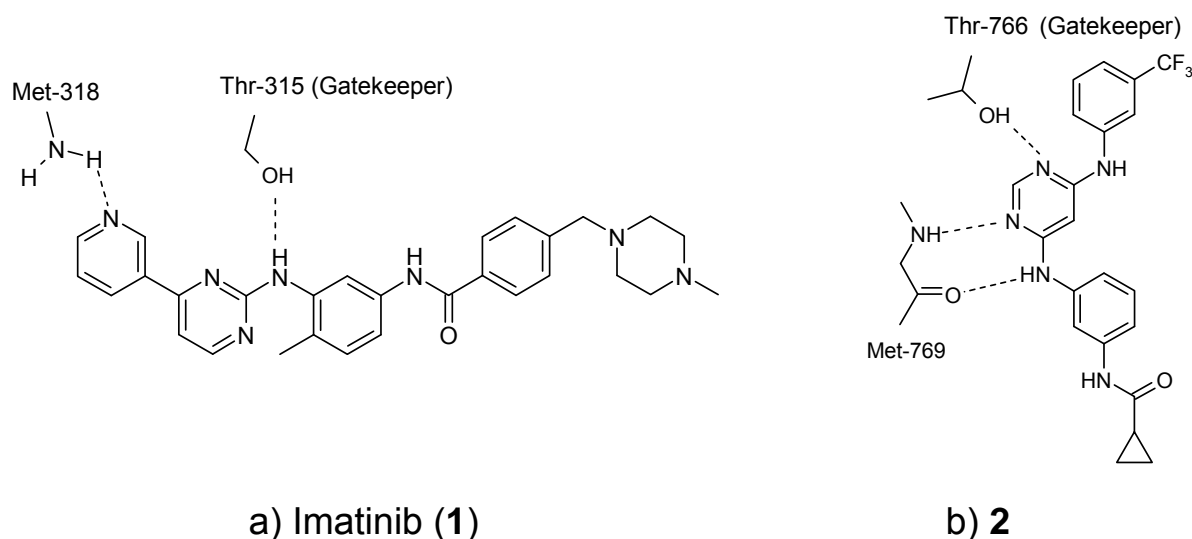
Der Gatekeeper Thr-315 ist an der Bindung des Imatinibs (**1**) in der ATP-Bindungstasche von Bcr-Abl beteiligt (Abbildung 1-4). Bei vielen Patienten mit Imatinib-resistenter chronisch myeloischer Leukämie (CML) findet sich, bedingt durch Mutationen, an der Stelle der Aminosäure Thr-315 die Aminosäure Isoleucin. Eine Bindung des Inhibitors ist nicht mehr möglich, was sich bei der Behandlung mit Imatinib (**1**) in einem Rückfall nach anfänglich hämatologischem Ansprechen äußert.<sup>26, 27</sup>

Zhang et al.<sup>28</sup> identifizierten bei einem Screening 4,6-Diaminopyrimidin-Derivate als potentielle Inhibitoren des epidermalen Wachstumsfaktor-

Rezeptors (EGFR). Verbindung **2** hemmt den EGF-Rezeptor in nanomolarer Konzentration ( $IC_{50}$ -Wert: 21 nM); die 55 weiteren getesteten Kinasen wurden erst bei Konzentrationen über 10  $\mu$ M inhibiert. Die Selektivität von Verbindung **2** wurde u. a. auf die mittels Docking-Studien ermittelte Wasserstoffbrückenbindung vom Stickstoff N3 des Pyrimidinrings mit der Gatekeeper-Aminosäure Thr-766 zurückgeführt (Abbildung 1-4). Eine gezielte Mutation der Aminosäure Thr-766 gegen Methionin führte zu einem kompletten Wirkverlust.<sup>29</sup>

Aufgrund dieser Zusammenhänge ergibt sich die Frage, ob durch eine gezielte Entwicklung von Inhibitoren, die mit den mutierten Formen der Kinasen interagieren, die Probleme der Resistenzbildung gemindert werden könnten.

**Abbildung 1-4:** schematische Darstellung der Bindungsmodi von a) Imatinib (**1**)<sup>30</sup>, b) Verbindung **2**<sup>28, 29</sup> in der Hinge-Region von c-Abl bzw. EGFR



a) Darstellung der Wechselwirkungen von Imatinib (**1**) mit der Hinge-Region von c-Abl. Es existieren in der ATP-Bindungstasche darüber hinaus Bindungen zwischen dem Amid-Stickstoff und der freien Säure von Glu-286, dem Amid-Carbonylsauerstoff und Asp-381 (DFG-Motiv) sowie zwischen dem N-methylierten Piperazin-Stickstoff und Ile-360 bzw. His-361.<sup>30</sup> Die Daten beruhen auf Röntgenkristallstrukturanalysen.; b) modifiziert nach Zhang et al.<sup>28</sup>. Die Daten beruhen auf einer Docking-Studie von **2** und EGFR.

### Lösungsmittel-zugewandte Region (solvent accessible region, hydrophobic channel)

Die solvent accessible region, die ebenfalls nicht von ATP zur Bindung genutzt wird, öffnet die ATP-Bindungstasche zur Umgebung hin. Dieser Bereich kann für Teilstrukturen der Proteinkinase-Inhibitoren genutzt werden, die die physiko-chemischen Eigenschaften verbessern sollen, ohne Einfluss auf die inhibitorische Potenz zu nehmen.<sup>9</sup>

### DFG-Motiv

Ein weiterer, im Rahmen der Kinase-Ligand-Bindung hervorzuhebender Strukturbereich ist das DFG-Motiv, eine hochkonservierte Aminosäuresequenz aus den drei Aminosäuren Aspartat (D), Phenylalanin (F) und Glycin (G).<sup>31</sup> Es befindet sich auf dem Aktivierungssegment (activation loop) der C-terminalen Domäne (Subdomäne VII) und ist entscheidend an dem Transfer des  $\gamma$ -Phosphats des ATP auf das Substrat beteiligt.<sup>9, 19</sup>

In Abhängigkeit der räumlichen Anordnung der drei Aminosäuren können eine DFG-in- und eine DFG-out-Konformation unterschieden werden, zwischen denen sich in Abwesenheit von ATP oder Kinase-Inhibitor ein für jede Kinase charakteristisches, dynamisches Gleichgewicht einstellt. Durch den Übergang von der DFG-in- zu der DFG-out-Form wird der Zugang zu einer hydrophoben Tasche zwischen N- und C-terminaler Domäne geöffnet. Proteinkinase-Inhibitoren, die an der DFG-out-Konformation binden können, ermöglicht dies die Nutzung der hydrophoben Tasche („Selektivitätstasche“) zur Ausbildung von zusätzlichen Bindungen.<sup>31</sup>

Vogtherr et al.<sup>31</sup> haben eine Unterteilung einiger Kinase-Inhibitoren in DFG-in- und DFG-out-Liganden vorgenommen. DFG-out-Inhibitoren binden an die Kinase im Zustand des DFG-out-Motivs bzw. führen zu einem Übergang in die DFG-out-Form und verhindern einen weiteren Aus-

tausch zwischen den Konformationen. Ein Beispiel hierfür ist der bereits zugelassene Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib (**1**) (Glivec<sup>®</sup>, Novartis Pharma), der eine Wasserstoffbrückenbindung mit dem Asp-381 des DFG-Motivs der Kinase Bcr-Abl eingeht. DFG-in-Liganden sind als Verbindungen einzustufen, bei denen die Konformation des DFG-Motivs keine Bedeutung für die Bindung des Liganden hat. Sie sind folglich mit beiden Konformationen kompatibel und beeinflussen das Gleichgewicht zwischen ihnen nicht; das dynamische Gleichgewicht zwischen DFG-in- und DFG-out-Konformation bleibt in Gegenwart des Inhibitors erhalten.

## **1.4 Proteinkinase-Inhibitoren**

Die an der Tumorgenese beteiligten Proteinkinasen bieten Angriffspunkte für diverse Inhibitionsstrategien, von denen der Einsatz von niedermolekularen Proteinkinase-Inhibitoren und monoklonalen Antikörpern besonders Erfolg versprechend scheint.

### **1.4.1 Niedermolekulare Proteinkinase-Inhibitoren**

Niedermolekulare Proteinkinase-Inhibitoren („small molecules“) sind Verbindungen, die durch kompetitive oder (seltener) irreversible Bindung in der ATP-Bindungstasche die Aktivität von Kinasen hemmen. Noch vor wenigen Jahren erschien es nahezu unmöglich, Proteinkinasen als Zielstrukturen für selektive, ATP-kompetitive Stoffe nutzen zu können. Die ähnlichen Tertiärstrukturen, der gemeinsame Katalyse-Mechanismus und die hoch konservierten ATP-Bindungstaschen der Proteinkinasen ließen die Entwicklung selektiver Inhibitoren gegenüber einzelnen Kinasen fraglich erscheinen. Die hohen, intrazellulären ATP-

Konzentrationen, mit denen ein kompetitiver Inhibitor konkurrieren muss, stellten die Wissenschaftler vor ein weiteres Problem.

Mittels Röntgenkristallstrukturanalysen konnte jedoch gezeigt werden, dass innerhalb der ATP-Bindungstasche der Kinasen Bereiche existieren, die von ATP nicht zur Bindung genutzt werden. Gezielt entwickelte Inhibitoren, die konservierte Bereiche zur initialen und variable Bereiche zur selektiven Bindung nutzen, konnten die anfänglich bestehenden Bedenken widerlegen, was sich in der Zahl der in klinischen Prüfungen befindlichen und zugelassenen Inhibitoren äußert.

Die Proteinkinase-Inhibitoren der ersten Generation sollten möglichst selektiv eine einzelne oder nur eine sehr geringe Zahl an Proteinkinasen hemmen. Ein Beispiel hierfür ist wiederum der seit 2001 auf dem deutschen Markt zugelassene Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib (1), der selektiv die Tyrosinkinasen Bcr-Abl, c-KIT und PDGFR angreift. In frühen Erkrankungsphasen führt Imatinib zu guten therapeutischen Effekten, während im weiteren Behandlungsverlauf die Wirkung nachlassen bzw. verloren gehen kann. Der Wirkverlust kann auf eine mittlerweile nachgewiesene Resistenzentwicklung zurückgeführt werden, die bei weiteren Proteinkinase-Inhibitoren ebenfalls registriert wurde.<sup>26, 27, 29</sup>

Die Entwicklung selektiver Proteinkinase-Inhibitoren ist mittlerweile, u. a. aufgrund der Resistenzproblematik, gegenüber der Suche nach multiplen Kinase-Inhibitoren zurückgedrängt worden. Multikinase-Inhibitoren sollen mehrere an der Tumorgenese beteiligte Proteinkinasen gleichzeitig hemmen. Hierbei werden grundsätzlich zwei Ansätze verfolgt. Bei der horizontalen Strategie sollen einzelne Kinasen aus den verschiedenen Bereichen der Tumorgenese wie Proliferation, Angiogenese, Metastasierung und Survival gehemmt werden. Bei der vertikalen Strategie verfolgt man das Ziel, mehrere Kinasen aus einer

Signaltransduktionskette anzugreifen, um somit das Ausweichen auf alternative Wege ausschließen zu können.

In den letzten Jahren wurden zahlreiche potente Proteinkinase-Inhibitoren identifiziert, von denen hier nur einige wenige exemplarisch aufgeführt werden können. Neben Imatinib (1) (Glivec<sup>®</sup>) sind zum jetzigen Zeitpunkt (Frühjahr 2007) noch fünf weitere Inhibitoren für die Tumorthherapie zugelassen.

Gefitinib (3) (ZD1839, Iressa<sup>®</sup>, AstraZeneca) wurde 2003 für die Behandlung lokal fortgeschrittener und metastasierter nicht-kleinzelliger Lungenkarzinome (NSCLC) auf den Markt gebracht. Es bewirkt eine Inhibition des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR). Die beste Ansprechrate (56%) zeigen Patienten, die weiblich und asiatischer Herkunft sind, noch nie geraucht haben und darüber hinaus an einem Adenokarzinom leiden. Die FDA-Zulassung wurde 2005 teilweise eingeschränkt, da der Inhibitor in der Second-/Third-Line-Therapie in Bezug auf die Überlebenszeit keinen Vorteil gegenüber Placebo erbrachte (ISEL-(Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer)-Studie). Laut FDA kann Gefitinib (3) weiterhin bei Patienten eingesetzt werden, die in der Vergangenheit von einer Therapie mit Gefitinib (3) profitierten und bei Patienten, die an klinischen Studien für Gefitinib (3) teilnehmen. Eine Rücknahme vom Markt ist nicht angedacht; auf eine Zulassung durch die EMEA wurde verzichtet.<sup>32, 33\*</sup>

Erlotinib (4) (OSI 774, Tarceva<sup>®</sup>, Hoffmann-La Roche) findet durch selektive Hemmung des EGF-Rezeptors ebenfalls Anwendung bei therapieresistenten nicht-kleinzelligen Lungentumoren. Es ist sowohl von der

\* [www.fda.gov](http://www.fda.gov) (FDA Public Health Advisory: New labeling and distribution program for Gefitinib (Iressa) - Stand Juni 2005, London. *U.S. Food and Drug Administration*)



FDA (2004) als auch von der EMEA (September 2005) für eine Second-Line-Therapie lokal fortgeschrittener oder metastasierter NSCLC zugelassen. Der Tyrosinkinase-Inhibitor verlängerte in der Zulassungsstudie die Überlebenszeit jedoch nur um zwei Monate. Für eine Erstlinienbehandlung lokal fortgeschrittener oder metastasierter Pankreaskarzinome in Kombination mit Gemcitabin liegt seit Ende 2005 eine Zulassung der FDA vor.<sup>34, 35</sup>

Zielstrukturen des Multikinase-Inhibitors Sorafenib (**5**) (BAY43-9006, Nexavar<sup>®</sup>, Bayer), der im Dezember 2005 durch die FDA seine Zulassung zur Behandlung chemoresistenter Nierenzellkarzinome erhalten hat, sind neben VEGF-R2 und -R3 die Enzyme b-RAF, c-KIT, PDGFR-beta, FLT3 und p38-alpha.<sup>33</sup> Basierend auf der randomisierten und placebokontrollierten TARGET-Studie zum fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom wurde Sorafenib (**5**) Ende Juli 2006 für den deutschen Markt zugelassen. Sowohl das progressionsfreie Überleben (Verdoppelung von 12 auf 24 Wochen) als auch das Gesamtüberleben (Verlängerung um knapp 40%) konnten durch den Inhibitor signifikant verlängert werden (Daten der Zwischenauswertung). Gegenwärtig laufende Phase III-Studien sollen eine mögliche Anwendung bei fortgeschrittenem Leberzellkarzinom bzw. metastasiertem Melanom klären.<sup>36</sup>

Der Wirkstoff Sunitinib (**6**) (SU11248, Sutent<sup>®</sup>, Pfizer) wurde im Januar 2006 durch die FDA zur Behandlung gastrointestinaler Stromatumore (GIST) und Nierenzellkarzinome in den USA zugelassen. Im Oktober 2006 folgte die Zulassung durch die EMEA.\* Der Multikinase-Inhibitor hemmt neben VEGFR die Kinasen PDGFR, FLT3 und c-KIT, wodurch

\* [www.emea.eu](http://www.emea.eu) (Committee for medicinal products for human use: Post-authorisation summary of positive opinion for Sutent - Stand Oktober 2006, London. *European Medicines Agency*)

Einfluss auf das Tumorwachstum, die pathologische Angiogenese und die metastatische Progression genommen wird.<sup>33</sup>

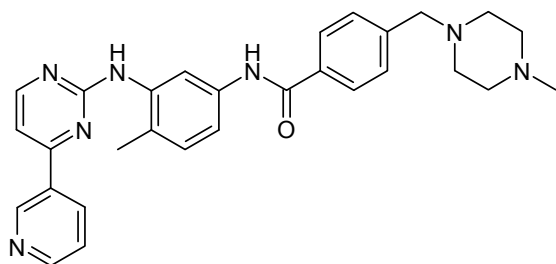
Seit Januar 2007 ist Dasatinib (**7**) (BMS-354825, Sprycel<sup>®</sup>, Bristol-Myers Squibb) auf dem deutschen Markt zugelassen. Der Multikinase-Inhibitor kann für eine Second-Line-Therapie bei allen Stadien der chronisch myeloischen Leukämie (CML) sowie der Philadelphia-Chromosom-positiven akuten lymphatischen Leukämie (Ph<sup>+</sup>ALL) eingesetzt werden. Neben der Bcr-Abl-Kinase und deren Mutanten (außer Mutation T315I) werden u. a. c-KIT, PDGFR- $\beta$ , Ephrin-Rezeptor-Kinasen und Kinasen der SRC-Familie gehemmt. Dasatinib erschließt insbesondere neue Therapiemöglichkeiten für Patienten, die im Laufe ihrer Behandlung mit Imatinib eine Resistenz erlangt haben bzw. bei denen Imatinib wegen Unverträglichkeit nicht angewandt werden kann.<sup>37</sup>

**Tabelle 1-2:** Übersicht über die derzeit zur Tumorthherapie zugelassenen Proteinkinase-Inhibitoren

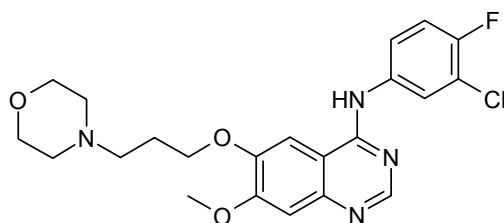
<b>Kinase-Inhibitor</b>	<b>Jahr der Erst-Zulassung</b>	<b>Zielkinase(n)</b>	<b>multipler/ selektiver Inhibitor</b>	<b>Indikation</b>
Imatinib/STI571/ Glivec® (1)	2001	Bcr-Abl, c-KIT, PDGFR	selektiv	CML; GIST; AML
Gefitinib/ZD1839/ Iressa® (3)	2003	EGFR	selektiv	therapieresisten- te NSCLC
Erlotinib/OSI 774/ Tarceva® (4)	2004	EGFR	selektiv	therapieresisten- te NSCLC
Sorafenib/BAY43 -9006/Nexavar® (5)	2005	c-RAF/b-RAF, VEGF-R2/-R3, PDGFR-β, FLT3, p38-α	multipl	fortgeschrittenes Nierenzellkarzi- nom
Sunitinib/ SU11248/Sutent® (6)	2006	PDGFR, VEGFR, c-KIT, FLT3	multipl	GIST; Nieren- zellkarzinom
Dasatinib/BMS- 354825/Sprycel® (7)	2006	Bcr-Abl (Mutanten), c-KIT, FLT3, PDGFR-β	multipl	CML; ALL

ALL = akute lymphatische Leukämie; AML = akute myeloische Leukämie; CML = chronisch myeloische Leukämie; GIST = gastrointestinale Stromatumore; NSCLC = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

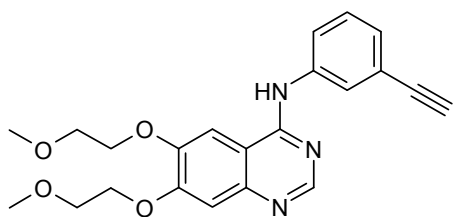
**Abbildung 1-5:** Strukturen der derzeit zur Tumorthherapie zugelassenen Proteinkinase-Inhibitoren



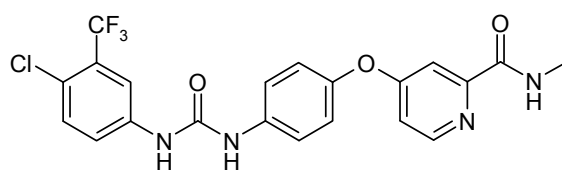
**Imatinib (1)**



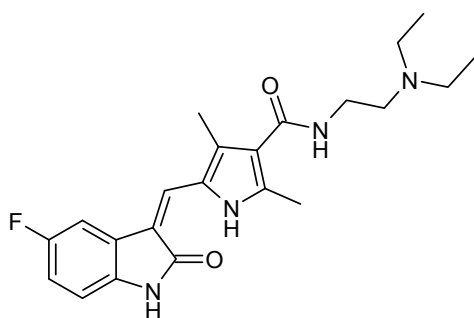
**Gefitinib (3)**



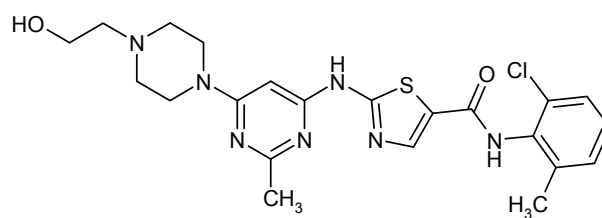
**Erlotinib (4)**



**Sorafenib (5)**



**Sunitinib (6)**



**Dasatinib (7)**

### 1.4.2 Monoklonale Antikörper (MAK)

Monoklonale Antikörper können die Signaltransduktion durch extrazelluläre Bindung an eine Rezeptor-Tyrosinkinase oder durch Interaktion mit dem natürlichen Kinase-Liganden unterdrücken.

Von den mittlerweile insgesamt 16 als Arzneimittel auf dem Markt befindlichen monoklonalen Antikörpern sind sechs für die Behandlung von Krebserkrankungen zugelassen. Drei dieser sechs MAK besitzen eine Proteinkinase bzw. deren Liganden als Zielstruktur.<sup>38</sup>

Das im Jahr 2000 zugelassene Trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>, Genentech/Roche) bindet an die Kinase EGF-R2. Anwendungsgebiet sind primäre, metastasierte, den menschlichen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 überexprimierende Mammakarzinome, die 20-30% der Brustkrebs-Patientinnen aufweisen.<sup>38</sup>

Der monoklonale Antikörper Cetuximab (Erbix<sup>®</sup>, Merck KGaA) wurde 2004 eingeführt. Durch die Inhibition des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) ist ein Einsatz beim metastasierenden Kolorektalkarzinom (Kombinationstherapie) und bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich in Kombination mit Strahlentherapie möglich.<sup>38</sup>

Im Gegensatz zu den beiden vorherigen MAK greift der im Jahr 2005 auf dem europäischen Markt in Kombination mit 5-Fluoruracil/Folinsäure oder 5-Fluoruracil/Folinsäure/Irinotecan zugelassene humanisierte MAK Bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>, Hoffmann-La Roche) am Kinase-Liganden an. Durch Bindung von VEGF wird die durch VEGFR vermittelte Signaltransduktionskaskade unterdrückt. Indikationen für Bevacizumab sind metastasierte Kolon- und Rektumkarzinome.<sup>38, 39</sup>

## 1.5 Ausgewählte Proteinkinasen

### 1.5.1 Aurora A und B

Im menschlichen Organismus werden drei paraloge, Zellzyklus-regulierte Aurora-Kinasen exprimiert: Aurora A, B und C. Die physiologische Funktion der Kinasen besteht in der Regulation mitotischer Vorgänge im Zellzyklus wie dem Aufbau des Spindelapparats sowie in der Beteiligung am Centrosomenzyklus, der Chromosomenkondensation, der Mikrotubuli-Kinetochoren-Anheftung und der Cytokinese. Expressionsmuster, Lokalisierung in der Zelle und Aktivität der einzelnen Enzyme Aurora A, B und C unterscheiden sich.<sup>40-42</sup>

Aurora A, ebenfalls unter den Synonymen Aurora2, STK15, ARK1 oder ALK bekannt, reguliert den Spindelaufbau, die Reifung der Centrosomen, die Chromosomentrennung und die Cytokinese. Darüber hinaus nimmt sie eine Schlüsselfunktion in der p53-Signalkaskade ein.<sup>40, 43</sup>

Die Kinase Aurora B (geläufige Synonyme: Aurora1, STK12, ARK2 und ALK2) ist u. a. in die Kontrolle der Chromosomenkondensation, des Kinetochorenaufbaus und des Spindel-Checkpoints sowie in der Koordination der Chromosomenaufteilung involviert.<sup>42, 43</sup>

Eine Beteiligung von Aurora-Kinasen an der Genese verschiedener Krebsarten, insbesondere an den Abläufen der Proliferation, ist unumstritten. Bischoff et al.<sup>44</sup> beispielsweise identifizierten Aurora A als Kolonkarzinom-assoziierte Kinase. In mehr als 50% der Fälle von primären Kolonkarzinomen konnten eine Amplifikation und/oder Überexpression des Enzyms nachgewiesen werden. Erhöhte Aurora-Aktivität wurde darüber hinaus bei Ovarial- und Brusttumoren sowie multiplen Tumorzelllinien wie Brust-, Gebärmutterhals-, Pankreas-, Kolon-, Prostata- oder Ovarialtumorzelllinien gezeigt.<sup>45-49</sup> In Nagetierfibroblasten bewirkt die Überexpression von Aurora A eine

Zelltransformation, was auf einen onkogenen Charakter von Aurora A hinweist.<sup>44</sup>

Das für Aurora A codierende Gen ist auf dem Chromosom 20q13 lokalisiert.<sup>48</sup> Röntgenkristallstrukturanalysen des 402 Aminosäuren umfassenden Enzyms zeigen das für Proteinkinasen charakteristische Faltungsmuster mit einer  $\beta$ -Faltblatt dominierten N-terminalen Domäne (Aminosäuren 127-215), einer vorwiegend  $\alpha$ -helikalen C-terminalen Domäne (Aminosäuren 216-385) und einer die beiden Regionen verbindenden Hinge-Sequenz (Aminosäuren 210-216).<sup>41, 46</sup>

Die katalytische Domäne von Aurora A zeigt ca. 82% Sequenz-ähnlichkeit mit der katalytischen Domäne der aus 343 Aminosäuren bestehenden Kinase Aurora B; die ATP-Bindungstaschen sind nahezu identisch. Die N-terminalen Domänen hingegen weisen eine geringe Sequenzkonservierung auf, so dass eine Selektivität für die jeweilige Kinase erreicht werden kann.<sup>41</sup>

Ein Vergleich der Gesamtstruktur von Aurora A mit Kinasen der SRC-Familie (Tyrosinkinasen) und der ACG-Familie (Serin-Threonin-Kinasen) zeigt große Ähnlichkeiten. Durch das Vorhandensein spezifischer Strukturmerkmale ist die Möglichkeit des Einsatzes von selektiven Aurora-Inhibitoren dennoch gegeben, was im Folgenden am Beispiel von Aurora A erläutert wird.<sup>41, 50</sup>

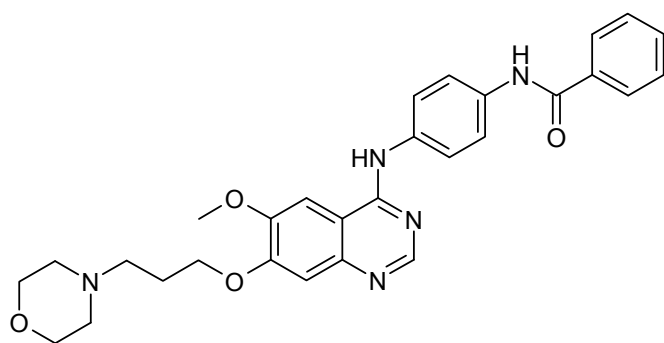
Durch die Aminosäuren Leu-210 und Glu-211 der Hinge-Region, Val-147 der Glycin-reichen Schleife, Ala-160 und Leu-194 wird in der ATP-Bindungstasche von Aurora A eine zusätzliche als „fluorophenyl pocket“ bezeichnete Domäne erschlossen. Der Name lässt sich auf Proteinkinase-Inhibitoren mit entsprechendem Strukturelement, die eine ähnliche Domäne der MAP-Kinase zur spezifischen Bindung nutzen, zurückführen<sup>51</sup>. Die „fluorophenyl pocket“ unterscheidet sich in Form und

Ladung von denen ähnlicher Proteinkinasen wie SRC, CDK2 und GSK-3 $\beta$ , so dass eine Aurora A-Selektivität erreicht werden kann.<sup>41</sup>

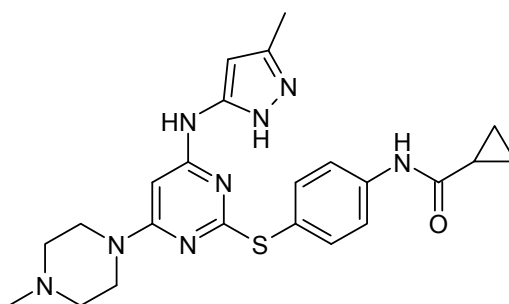
Des Weiteren zeigt die ATP-Bindungstasche von Aurora A einen Unterschied in Größe und Konformation zu den ATP-Bindungstaschen von Proteinkinasen ähnlicher Struktur. Durch die Aminosäure Glycin in Position 216 liegt eine kleinere ATP-Bindungstasche vor. Direkte Wasserstoffbrückenbindungen mit den Hydroxylgruppen der Ribose von ATP werden nicht eingegangen.<sup>41</sup>

Literaturbekannte Inhibitoren, die Aurora-Kinasen als Zielstrukturen nutzen, sind exemplarisch in Abbildung 1-6 dargestellt.

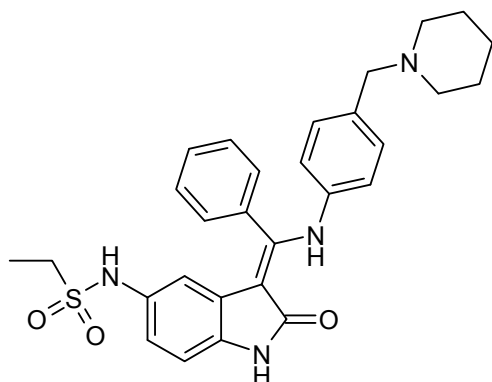
Abbildung 1-6: Literaturbekannte Aurora A- und B-Kinase-Inhibitoren



ZM447439 (**8**)<sup>40, 52, 53</sup>



VX-680 (**9**)<sup>40, 53</sup>



Hesperadin (**10**)<sup>40, 53</sup>



### 1.5.2 VEGFR

Zur Familie der VEGF-Rezeptoren (VEGFR, engl.: vascular endothelial growth factor receptor) gehören drei Kinasen unterschiedlicher Spezifität und Affinität: VEGF-R1 (Flt-1), VEGF-R2 (Flk-1/KDR) und VEGF-R3 (Flt-4). VEGF-R1 und VEGF-R2 werden überwiegend auf vaskulären Endothelzellen, VEGF-R3 hingegen auf adulten, lymphatischen und nur während der Embryonalentwicklung auf vaskulären Endothelzellen exprimiert. Die VEGF-Rezeptoren sind wesentlich an physiologisch und pathologisch ablaufenden Prozessen der Angiogenese beteiligt.<sup>54</sup>

Angiogenese bezeichnet die Neubildung von Kapillaren aus bereits bestehenden Blutgefäßen. Die Regulation erfolgt über ein unter physiologisch normalen Bedingungen vorliegendes Gleichgewicht an pro- und antiangiogenen Faktoren (Gefäßhomöostase). Eine zentrale Bedeutung kommt dem spezifisch auf Endothelzellen wirkenden vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF, engl.: vascular endothelial growth factor) zu.<sup>55, 56</sup> Der Name VEGF (synonyme Bezeichnung: VPF, vaskulärer Permeabilitätsfaktor<sup>57, 58</sup>) umfasst eine Familie aus sechs strukturell ähnlichen Wachstumsfaktoren: VEGF-A, -B, -C, -D, -E und PlGF (placental growth factor). Das auf Chromosom 6p21.3<sup>59</sup> liegende VEGF-(A)-Gen kann durch unterschiedliches Spleißen der mRNA in (mindestens) vier Isoformen (VEGF<sub>121, 165, 189 und 206</sub>) exprimiert werden, die in der Länge der Aminosäurenkette variieren.<sup>57, 56</sup> VEGF übt seine biologische Wirkung durch Ligandbindung an VEGF-R1 und -R2 aus.<sup>58</sup>

Bei pathophysiologischen Prozessen im menschlichen Organismus wie Arteriosklerose, Psoriasis vulgaris, diabetischer Retinopathie, rheumatoider Arthritis oder Krebs spielt die Angiogenese eine zentrale Rolle.<sup>55, 54</sup>

Tumorgewebe, das eine kritische Größe von ca. 3 mm im Durchmesser überschreitet, kann nicht mehr durch Nährstoffdiffusion versorgt werden,

sondern muss an das Gefäßsystem des Körpers angeschlossen werden. Im Vergleich zum Normalgewebe ist die Konzentration an VEGF in verschiedensten Tumorgeweben deutlich erhöht. VEGF aktiviert u. a. das antiapoptotische Protein MCL1 (Bcl-Familie), das das Auslösen des programmierten Zelltods unterdrückt. Dieser im physiologischen Normalzustand vorhandene Schutzmechanismus des Organismus führt bei erhöhter VEGF-Konzentration während der Tumorgenese zur Wucherung des Gewebes. VEGF-R1 und -R2 liegen im normalen Gewebe ebenfalls nur in geringen Konzentrationen vor, während die Rezeptoren in räumlicher Nähe des Tumorgewebes in erhöhtem Maß exprimiert werden. Die Angiogenese ermöglicht neben der Expansion des Primärtumors die gefürchtete Streuung von Tumorzellen im Organismus und folglich die Bildung von Metastasen.<sup>56, 60</sup>

VEGF sowie VEGF-Rezeptoren sind durch die vielseitige Beteiligung an der Tumorangiogenese attraktive Zielstrukturen in der Tumorthherapie. Ein erster monoklonaler Antikörper (Bevacizumab, Avastin<sup>®</sup>, Novartis Pharma)<sup>39</sup> gegen den Wachstumsfaktor VEGF und zwei niedermolekulare VEGFR-Inhibitoren (Sorafenib (**5**), BAY43-9006, Nexavar<sup>®</sup>, Bayer<sup>33</sup> und Sunitinib (**6**), SU11248, Sutent<sup>®</sup>, Pfizer) sind derzeit in Europa zugelassen.

Weitere, zum Teil vielversprechende Substanzen aus den unterschiedlichsten Strukturklassen zur Hemmung von VEGF-Rezeptoren befinden sich in klinischen Prüfungen.

Vatalanib (**11**) (PTK787/ZK 222584) hemmt die Kinasen VEGF-R1 und -R2 sowie PDGFR- $\beta$  und c-KIT in submikromolaren Konzentrationen. In den Phase I-Studien konnte eine Wirkung bei diversen VEGF- und VEGFR-überexprimierenden Krebsarten wie Brust-, Nieren- und Prostatakrebs gezeigt werden. Die Ergebnisse der Phase III-Studien

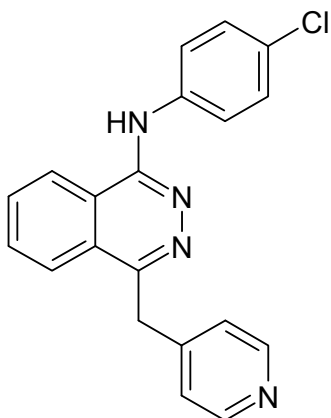
(CONFIRM-1 und -2), die Aufschluss über den Einfluss auf Überlebenszeiten geben sollen, stehen noch aus.<sup>60, 61</sup>

Das Anilinchinazolin-Derivat ZD6474 (**12**) befindet sich derzeit in klinischen Prüfungen der Phase II. Die Hemmung von VEGF-R2, EGFR und RET führte bislang zu überzeugenden Ergebnissen bei fortgeschrittenen, soliden Tumoren wie NSCLC und Nierenzellkarzinomen. Die Art und Schwere der aufgetretenen Nebenwirkungen ist kaum nennenswert.<sup>61</sup>

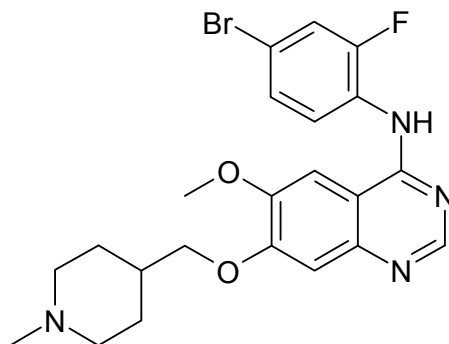
Weitere VEGFR-Inhibitoren, die sich derzeit in klinischen Prüfungen der Phasen I und II befinden, sind AG-013736, AZD2171 und AEE788.<sup>61</sup>

Dass klinische Studien auch negativ verlaufen können, zeigen die Indolinon-Derivate Semaxanib (**13**) (SU5416) und SU6668 (**14**), die VEGF-R1 und -R2 bzw. VEGF-R2, PDGFR- $\beta$ , FGFR-1 und c-KIT als Zielstruktur besitzen. Da Phase II-Studien für Semaxanib (**13**) keine signifikante inhibitorische Aktivität gegenüber Kinasen diverser Krebsarten erbrachten und darüber hinaus eine nicht tolerierbare Nebenwirkungsrate beobachtet wurde, mußten die klinischen Prüfungen abgebrochen werden. SU6668 (**14**), eine Weiterentwicklung von SU5416 (**13**), inhibiert die Kinasen VEGF-R2, PDGFR, c-KIT und FGFR. Eine Phase I-Studie konnte eine Wirkung von SU6668 als Monotherapie nicht bestätigen; eine weitere Studie musste wegen zu hoher Toxizität vorzeitig abgebrochen werden.<sup>61</sup>

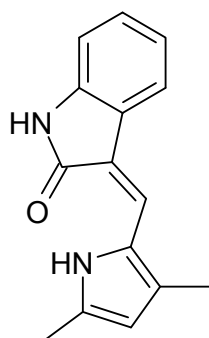
Abbildung 1-7: VEGFR-Inhibitoren in klinischer Prüfung



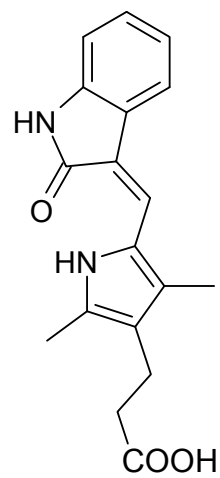
Vatalanib (**11**)<sup>60, 61</sup>



ZD6474 (**12**)<sup>61</sup>



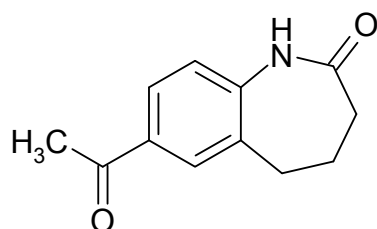
Semaxanib (**13**)<sup>61</sup>



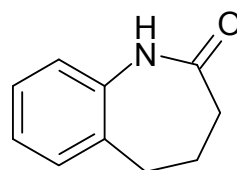
SU6668 (**14**)<sup>61</sup>

## 2 Ziel der Arbeit

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollten ausgehend von 7-Acetyl-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**15**) potentielle Inhibitoren tumorrelevanter Proteinkinasen synthetisiert und charakterisiert werden. Durch die Entwicklung und Optimierung schneller, einfacher und kostengünstiger Syntheseverfahren sollte eine möglichst umfangreiche fokussierte Substanzbibliothek erstellt werden. Die biologischen Testungen an diversen tumorrelevanten Proteinkinasen und Tumorzelllinien sollten Aufschluss über die Potenz der Verbindungen sowie über Struktur-Aktivitäts-Beziehungen innerhalb einer Stoffklasse geben, um so ein weiteres zielgerichtetes Vorgehen zu ermöglichen.



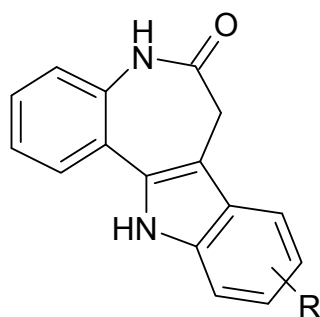
**15**



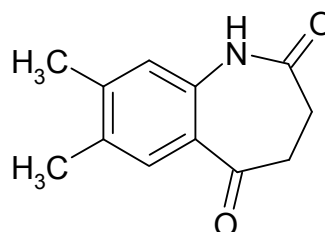
**16**

Der Grundkörper, das 1,3,4,5-Tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**16**), ist ein in bereits literaturbekannten Proteinkinase-Inhibitoren, den Paullonen, auftretendes Strukturelement. Paullone sind erstmals im Arbeitskreis Kunick synthetisierte 7,12-Dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-one (**17**), die neben einer antiproliferativen Wirkung gegenüber einzelnen Tumorzelllinien eine inhibitorische Aktivität gegenüber tumorrelevanten Cyclin-abhängigen Kinasen (CDK, engl.: cyclin-dependent kinases) zeigen.<sup>62, 63</sup> Die Entwicklung der Paullone lässt sich u. a. auf die Entdeckung des Antitumoraktivität zeigenden Benzazepin-2,5-dions **18** zurückführen.<sup>64</sup>

Anhand einer Docking-Studie einiger Paullon-Derivate an CDK1 wurde die sekundäre Lactam-Gruppe als essentielles Strukturelement für das Bindungsmotiv in der ATP-Bindungstasche identifiziert.<sup>62</sup>



**17**

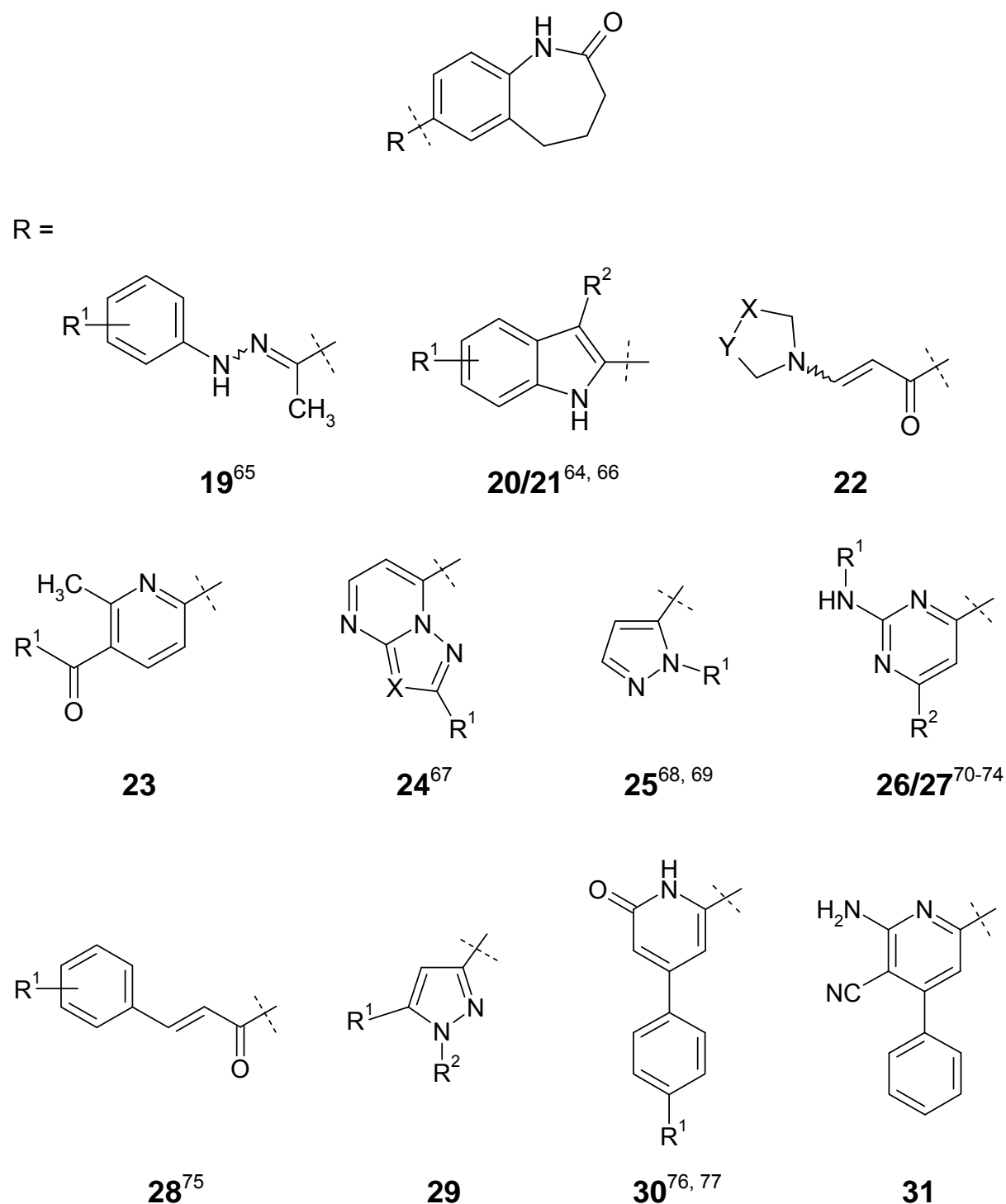


**18**

Neben dem Vorhandensein eines bekannten Kinase-Pharmakophors sprach die chemisch leichte Zugänglichkeit für die Ausgangsverbindung **15**, die somit in großen Mengen für die angestrebten Umsetzungen zur Verfügung stand.

Durch strukturelle Veränderungen in Position 7 des Benzazepinon-Grundgerüsts von **15** sollte eine breite Auswahl strukturell möglichst diverser Verbindungen dargestellt werden. Insbesondere die Anknüpfung stickstoffhaltiger Heterocyclen sollte verfolgt werden. Eine Übersicht über die angestrebten Zielstrukturen gibt Abbildung 2-1.

Abbildung 2-1: angestrebte Zielstrukturen



Die Abbildung 2-1 gibt die Strukturen der angestrebten Zielmoleküle wieder. Oberhalb der Reste R ist der in allen Zielstrukturen vorhandene Grundkörper abgebildet. R definiert die Reste in Position 7 des Benzazepinon-Grundgerüsts. Die Referenzen neben der Strukturnummer verweisen auf Literaturstellen mit bekannten Proteinkinase-Inhibitoren mit dem jeweilig angegebenen Heterocyclus bzw. Strukturelement.

Die Kombination zweier flacher heterocyclischer Ringsysteme, die durch Drehbarkeit um die sie verbindende Einfachbindung räumliche Flexibilität besitzen, erfüllt strukturell gesehen die Anforderungen für eine Bindung in der ATP-Bindungstasche.

Die ausgewählten Heterocyclen sind größtenteils bekannte „building blocks“ für die Synthese von Proteinkinase-Inhibitoren im Rahmen von fokussierten Substanzbibliotheken. O. Prien<sup>78</sup> identifizierte durch Docking-Experimente und Vergleich mit bekannten Inhibitor-Strukturen 75 mögliche Grundstrukturen für die Bindung in der ATP-Bindungstasche der Kinasen. Anhand eines Vergleichs dreier aus diesen Struktureinheiten, nach verschiedenen Strategien erstellten Substanzbibliotheken wurde deutlich, dass nur eine kleine Zahl an Grundstrukturen die Mehrheit der aktiven Verbindungen in jeder Substanzbibliothek umfasst. Unter diesen bevorzugten Strukturen finden sich auch die im Rahmen dieser Arbeit ausgewählten Pyrimidin-, Pyrazol- und Indol-Teilstrukturen.

Die Entwicklung neuer Inhibitoren mit N-haltigen Heterocyclen wird am intensivsten verfolgt, da diese Pharmakophore den Bindungsmodus des natürlichen Liganden ATP am ehesten imitieren. Die Hinge-Region der Kinasen ermöglicht die Ausbildung von mindestens drei Wasserstoffbrückenbindungen zum Inhibitor. Mittels Röntgenkristallstrukturanalysen konnte gezeigt werden, dass nahezu alle Inhibitoren mindestens eine Wasserstoffbrückenbindung zur Hinge-Region ausbilden. Durch die N- und NH-Gruppen in den aufgelisteten Heterocyclen sind potentielle Akzeptoren bzw. Donatoren in den Liganden vorhanden, die eine Bindung in der ATP-Bindungstasche ermöglichen.



### 3 Synthesen

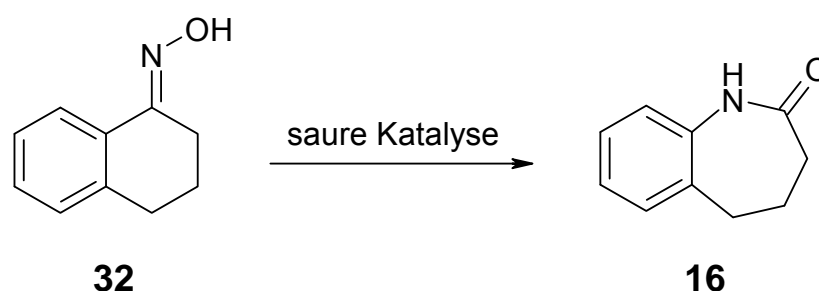
#### 3.1 Synthese des 7-Acetyl-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-ons

Die literaturbekannte Verbindung 7-Acetyl-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**15**) wurde in einer zweistufigen Reaktion dargestellt.

Das als Vorstufe benötigte 1,3,4,5-Tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**16**) kann nach verschiedenen Methoden synthetisiert werden. Zu den klassischen Syntheseverfahren gehören die Beckmann-Umlagerung und die Schmidt-Reaktion.

Die in der synthetischen Chemie häufig genutzte Beckmann-Umlagerung bezeichnet hier die sauer katalysierte Umlagerung des Ketoxims **32** zum Lactam **16** (Schema 3-1). Als Katalysatoren können beispielsweise Sulfaminsäure<sup>79</sup>, Aluminiumchlorid<sup>80</sup>, Indiumchlorid<sup>81</sup>, Bismut(III)-chlorid<sup>82</sup> oder 2,4,6-Trichlor-1,3,5-triazin<sup>83</sup> eingesetzt werden.

Schema 3-1: Darstellung von **16** mittels Beckmann-Umlagerung

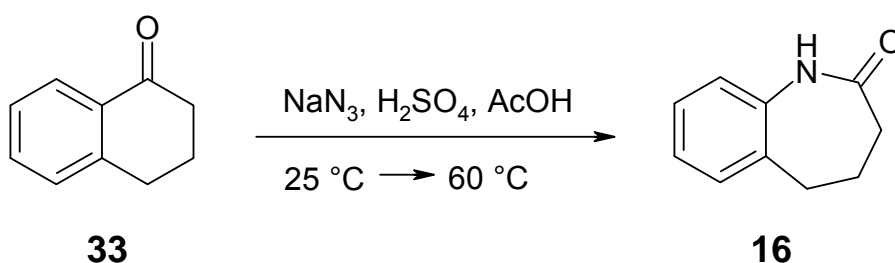


Bei der Schmidt-Reaktion erfolgt die Ringerweiterung zum Lactam **16** ausgehend von dem kommerziell erhältlichen  $\alpha$ -Tetralon (**33**). Die Umsetzung mit Natriumazid erfolgt in Gegenwart einer Säure

(beispielsweise konz. Schwefelsäure<sup>84, 85</sup> oder Trichloressigsäure<sup>86, 87</sup>) in verschiedenen Lösungsmitteln (z.B. Chloroform<sup>84</sup> oder Essigsäure<sup>85</sup>).

Das im Rahmen dieser Arbeit eingesetzte 1,3,4,5-Tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**16**) wurde in einer Schmidt-Reaktion mit Natriumazid in Gegenwart von konzentrierter Schwefelsäure in Eisessig dargestellt (Schema 3-2).

Schema 3-2: Darstellung von **16** mittels Schmidt-Reaktion

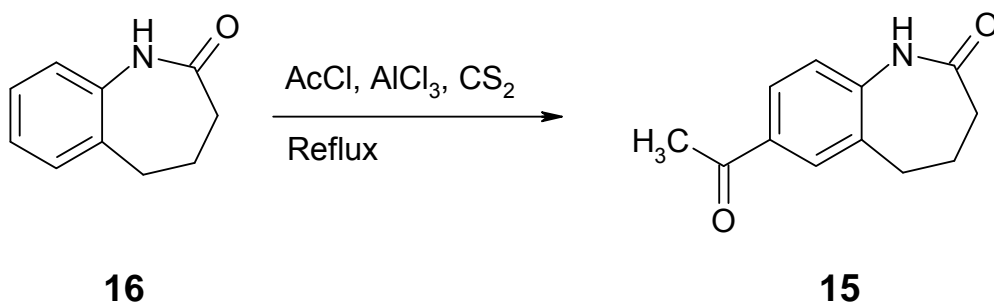


Neben den beschriebenen Verfahren zur Synthese von **16** lassen sich in der Literatur weitere, seltener erwähnte Verfahren finden.<sup>88, 89</sup>

Über die im Anschluss erfolgende Acylierung in Position 7 des Benzazepinons **16** sind zwei Veröffentlichungen bekannt. Augustine und Pierson<sup>90</sup> beschreiben eine Friedel-Crafts-Acylierung in Schwefelkohlenstoff unter Zusatz von wasserfreiem Aluminiumchlorid und Acetylchlorid. Die Reaktion war unter den beschriebenen Bedingungen in guten Ausbeuten reproduzierbar. (Schema 3-3)

Thon et al.<sup>91</sup> verweisen für die Darstellung von **15** auf die Synthesevorschrift von Augustine et al.<sup>90</sup>.

### Schema 3-3: Friedel-Crafts-Acylierung



Versuche, den giftigen und leichtentzündlichen Schwefelkohlenstoff gegen ein anderes Lösungsmittel auszutauschen, verliefen nicht erfolgreich. Verschiedene Chlorkohlenwasserstoffe wie 1,2-Dichlorethan, Chloroform, Dichlormethan oder Trichlorethylen führten zu einem aus mehreren Produkten und Edukt bestehenden braunen Öl, das nicht aufgearbeitet werden konnte. Die nicht vollständige Umsetzung kann eventuell auf die niedrigen Reaktionstemperaturen zurückgeführt werden. Als Lösungsmittel für Friedel-Crafts-Acylierungen eingesetzte Halogenkohlenwasserstoffe dürfen nicht über 50 °C erwärmt werden, da sie sonst selbst in Reaktion treten. Darüber hinaus können Halogenkohlenwasserstoffe die Reaktivität des Katalysators durch Komplexbildung senken.<sup>92</sup>

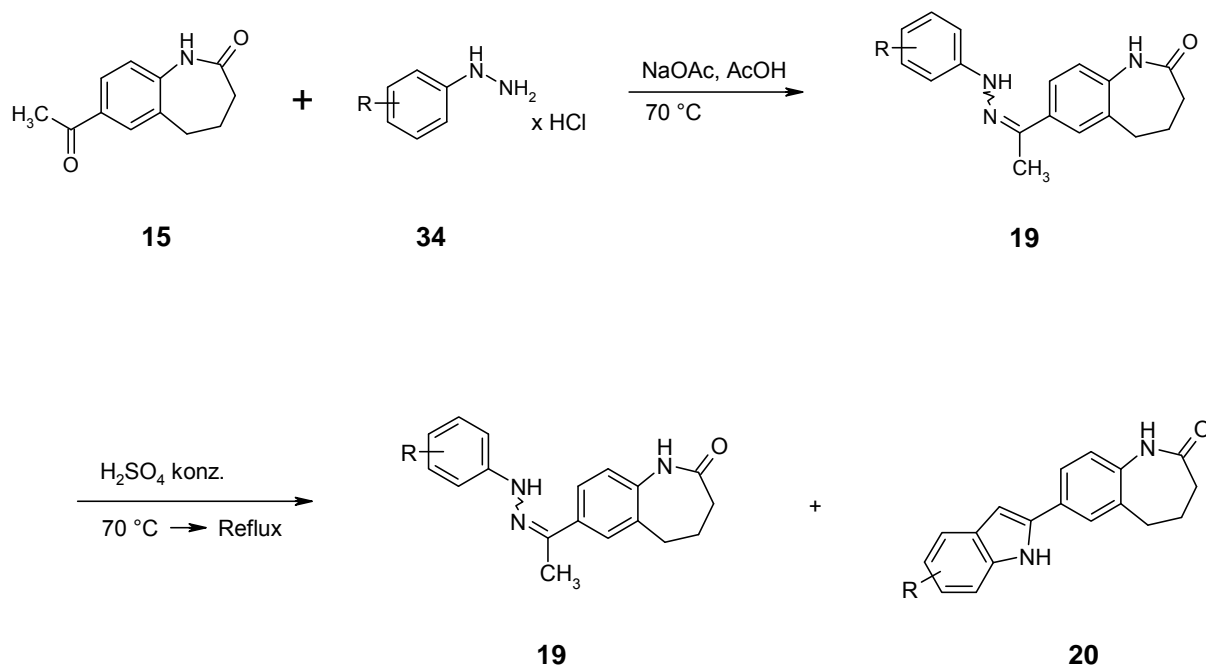
Der Versuch, die in dem Patent von Ando et al.<sup>93</sup> mit **16** und Bromacetyl bromid durchgeführte Friedel-Crafts-Acylierung in *N,N*-Dimethylformamid (DMF) auf eine Reaktion von **16** mit Acetylchlorid in DMF zu übertragen, erwies sich als nicht erfolgreich.

### 3.2 Synthese der 7-(1*H*-Indol-2-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-one

Eine klassische Möglichkeit zur Darstellung von Indolen ist die Fischer-Indol-Synthese. Sie bezeichnet die Bildung von Indolen durch Umsetzung von Arylhydrazonen in Gegenwart eines Katalysators unter Eliminierung von Ammoniak.

Zunächst wurde versucht, die Indole **20** in einer Fischer-Indol-Synthese nach einer Vorschrift von Pies<sup>94</sup> in einer Eintopfreaktion zu erschließen. Die Edukte 7-Acetyl-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**15**) und ein Phenylhydrazinhydrochlorid **34** wurden unter Zugabe von Natriumacetat in Eisessig bei 70 °C gerührt. Durch anschließende Zugabe von konzentrierter Schwefelsäure zum entstandenen Hydrazone (**19** (dünnschichtchromatographische Kontrolle) sollte der Ringschluss zum Indol **20** erfolgen. Der Reaktionsschritt der Hydrazone-Bildung erfolgte vollständig in wenigen Minuten. Der Ringschluss zum Indol hingegen verlief nur schleppend oder gar nicht: Es wurde entweder nur das Hydrazone oder ein Gemisch aus Hydrazone und Indol isoliert (Schema 3-4). Eine vollständige Umsetzung des Ansatzes zum Indol konnte auch bei höheren Temperaturen nicht erreicht werden. Außerdem traten dann vermehrt Nebenprodukte auf.

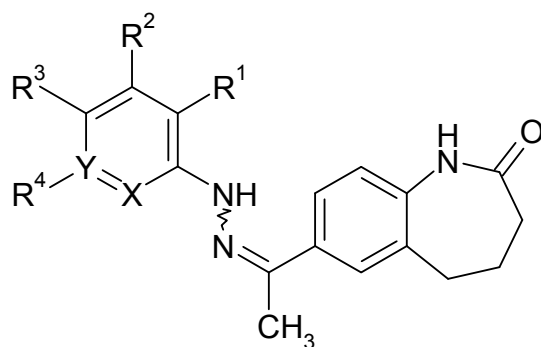
Schema 3-4: Fischer-Indol-Synthese nach Pies<sup>94</sup>



Für das weitere Vorgehen wurden die Hydrazone **19** unter den zuvor beschriebenen Bedingungen (**15**, **34**, Natriumacetat, Eisessig,  $70\text{ }^\circ\text{C}$ ) hergestellt, isoliert und durch Umkristallisation gereinigt. Eine Übersicht über die auf diesem Weg synthetisierten 7-(1-*N*-Phenylethanhydrazonoyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-one **19** gibt Tabelle 3-1.

Neben der konventionellen Synthese ist eine Darstellung der Hydrazone **19** in der Synthesemikrowelle (150 W,  $150\text{ }^\circ\text{C}$ , Maximaldruck: 150 Psi) möglich. Die Reaktionszeit kann dadurch gesenkt werden.

Tabelle 3-1: synthetisierte 7-(1-*N*-Phenylethanhydrazonoyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-one **19**



**19a-o**

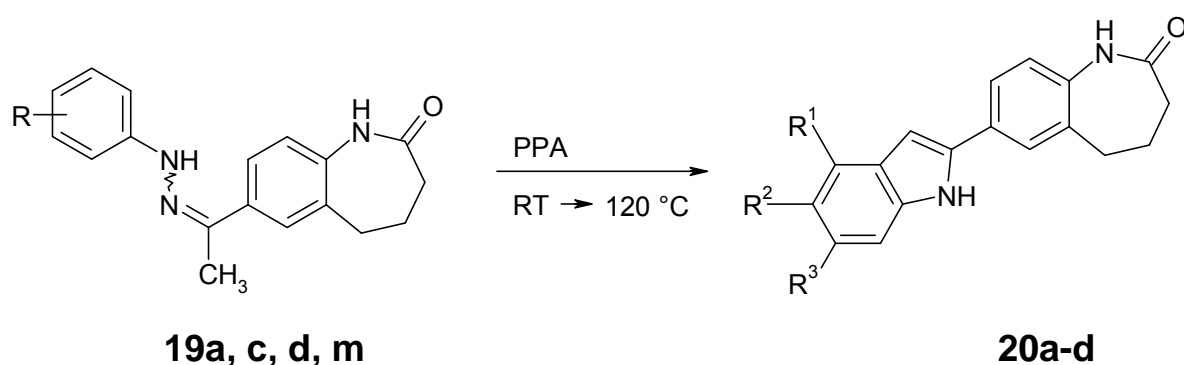
	<b>R<sup>1</sup></b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>R<sup>3</sup></b>	<b>R<sup>4</sup></b>	<b>X</b>	<b>Y</b>
<b>19a</b>	H	H	H	H	H	H
<b>19b</b>	H	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	H
<b>19c</b>	H	H	Cl	H	H	H
<b>19d</b>	H	H	Br	H	H	H
<b>19e</b>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H
<b>19f</b>	H	H	NO <sub>2</sub>	H	H	H
<b>19g</b>	H	Cl	H	H	H	H
<b>19h</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H
<b>19i</b>	F	H	H	H	H	H
<b>19j</b>	Cl	H	H	H	H	H
<b>19k</b>	Br	H	H	H	H	H
<b>19l</b>	F	H	F	H	H	H
<b>19m</b>	H	Cl	H	Cl	H	H
<b>19n</b>	H	H	H	H	N	H
<b>19o</b>	H	H	Cl	H	N	N

Für die Umsetzung der Hydrazone **19** zu den korrespondierenden Indolen **20** wurde auf eine von Slätt et al.<sup>95</sup> beschriebene Methode

zurückgegriffen. Die Hydrazone **19** werden hierbei unter Rühren in Polyphosphorsäure (PPA) langsam auf 120 °C erwärmt (Schema 3-5). Unter Anwendung dieser Reaktionsbedingungen konnten die Indole **20a-d** gewonnen werden.

Der Ringschluss weiterer substituierter Hydrazone verlief nicht vollständig. Es wurden Gemische aus Hydrazonen und Indolen isoliert. Darüber hinaus bereitete die Reinigung der isolierten Indole Probleme. Bei den Verunreinigungen handelte es sich um anorganische Verbindungen, die auch durch mehrmaliges Waschen mit großen Mengen an Wasser nicht vollständig entfernt werden konnten.

Schema 3-5: Indol-Synthese in Polyphosphorsäure



**20a:**  $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{H}$

**20b:**  $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Br}, R^3 = \text{H}$

**20c:**  $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Cl}, R^3 = \text{H}$

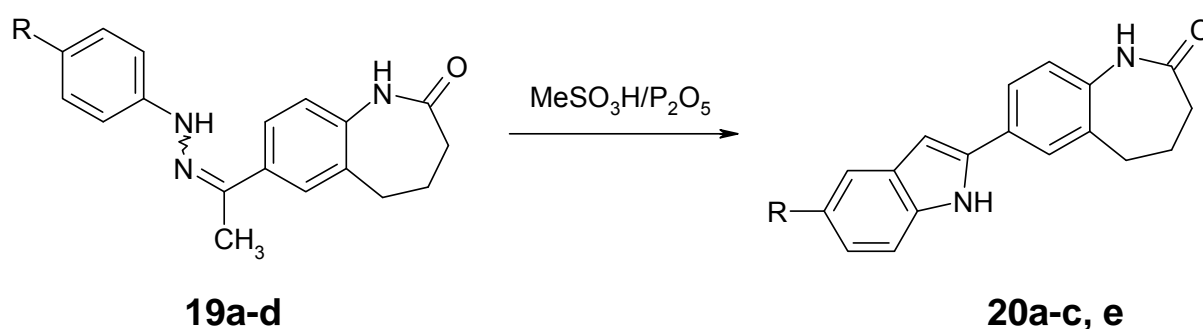
**20d:**  $R^1 = \text{Cl}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{Cl}$

PPA ist durch seine zähe Konsistenz schwer zu handhaben. Eaton et al.<sup>96</sup> beschreiben für verschiedene Reaktionstypen den Austausch von PPA gegen ein Gemisch aus Methansulfonsäure/Phosphorpentoxid, das wegen seiner flüssigen Konsistenz Vorteile aufweist und die betreffenden Reaktionen ebenso katalysieren soll.

Das Methansulfonsäure/Phosphorpentoxid-Reagenz kann durch Zugabe von Phosphorpentoxid zu Methansulfonsäure hergestellt werden. Nach mehrstündigem Rühren bei Raumtemperatur wird der Ansatz filtriert. Das Filtrat ist mehrere Wochen haltbar.

Durch eine Reaktion in Methansulfonsäure/Phosphorpentoxid wurden die vier Indole **20a-c, e** dargestellt (Schema 3-6).

Schema 3-6: Indol-Synthese in Methansulfonsäure/Phosphorpentoxid



- 20a:** R = H  
**20b:** R = Br  
**20c:** R = Cl  
**20e:** R = C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>

Neben den beschriebenen Indolisierungen unter Säurekatalyse ist eine thermisch induzierte Umsetzung von Hydrazonen zu Indolen in Abwesenheit von Katalysatoren literaturbekannt.<sup>97-99</sup>

Die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Lösungsmittel und Reaktionsbedingungen zur thermischen Darstellung von **20a** sind in Tabelle 3-2 aufgelistet. Sämtliche Reaktionen wurden in der Synthesemikrowelle durchgeführt. Bei einigen Lösungsmitteln fand keine Umsetzung statt oder es entstanden mehrere Produkte, unter denen sich in der Regel jedoch nicht das gewünschte Indol **20a** befand. In zwei



Fällen konnte eine Zersetzung des Hydrazons zum 7-Acetyl-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**15**) beobachtet werden. Der hochsiedende Diphenylether stellte das beste Lösungsmittel dar. Allerdings konnte auch hier keine vollständige Umsetzung erreicht werden.

Tabelle 3-2: Versuche zur thermischen Umsetzung des Hydrazons **19a** zum Indol **20a**

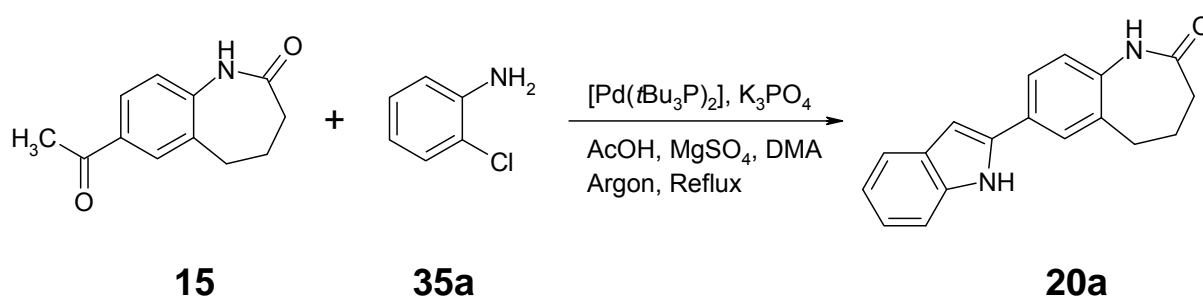
Lösungsmittel	Temperatur [°C]	gesamte Reaktionszeit [min]	Anmerkungen
Ethanol	175*	60	keine Umsetzung
Eisessig	160-170*	30	mehrere Produkte; evtl. Indol
Ethylacetat	160*	60	Edukt und Produkt; kein Indol
DMSO	250	60	mehrere Produkte; kein Indol
Diphenylether	250*	60	Edukt und Indol; keine vollständige Um- setzung
Wasser	200*	45	Edukt und Produkt; kein Indol
Anisol	200	50	keine Umsetzung
1-Butanol	175	45	keine Umsetzung
Ethylenglykol- dimethylether	155*	45	Edukt und mehrere Produkte; kein Indol

Reaktionsbedingungen: 300 W, Maximaldruck: 290 Psi

\* Die angegebene Temperatur ist die maximal erreichbare Temperatur für den Reaktionsansatz unter den angegebenen Reaktionsbedingungen. Bei höheren Temperaturen wird die Methode abgebrochen, da der maximal zulässige Gerätedruck überschritten wird.

Nazaré et al.<sup>100</sup> beschreiben eine einstufige palladiumkatalysierte Indolsynthese durch direkte Anellierung von Chloranilinen mit Ketonen. Durch eine Übertragung der Reaktionsbedingungen sollte das unsubstituierte Indol **20a** dargestellt werden. Dazu wurde zu einem Gemisch aus dem Keton **15**, 2-Chloranilin (**35a**) und Essigsäure eine Suspension aus Magnesiumsulfat in *N,N*-Dimethylacetamid (DMA) hinzugegeben, Argon eingeleitet, anschließend Kaliumphosphat und der Katalysator Bis(tri-*t*-butylphosphin)palladium zugesetzt, erneut Argon eingeleitet und der Ansatz zum Reflux erhitzt (Schema 3-7).

Schema 3-7: palladiumkatalysierte Indolsynthese nach Nazaré et al.<sup>100</sup>

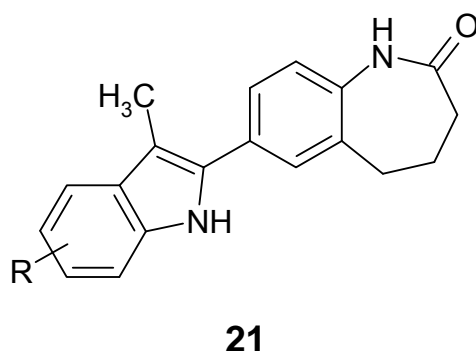


In ca. 12 h bildete sich das gewünschte Indol **20a**. Die Aufarbeitung bzw. Reinigung gestaltete sich jedoch schwierig: Zum einen musste der Palladiumkatalysator entfernt und zum anderen das im großen Überschuss eingesetzte Keton **15** abgetrennt werden. Reduziert man die eingesetzte Menge an 7-Acetyl-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**15**), so findet keine vollständige Umsetzung statt.

Eine Darstellung des angestrebten Indols **20a** mittels palladiumkatalysierter Synthese ist also möglich. Durch den zeitlichen Aufwand und die geringe Ausbeute bietet das Syntheseverfahren jedoch keine Vorteile gegenüber den Umsetzungen der Hydrazone **19** in Methansulfonsäure/Phosphorpentoxid.

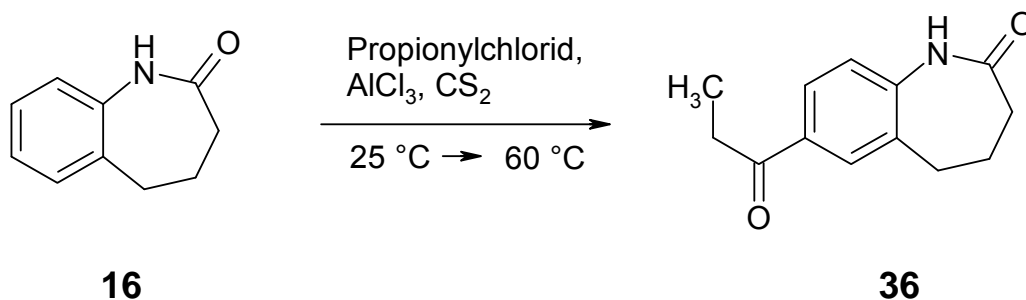
### 3.3 Synthese der 7-(3-Methyl-1*H*-indol-2-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-one

Um einen Vergleich bezüglich der Reaktivität der Edukte bei der Indolisierung und den Struktur-Aktivitäts-Beziehungen der Zielstrukturen zu erhalten, wurden die in Position 3' methylierten Indole **21** synthetisiert.



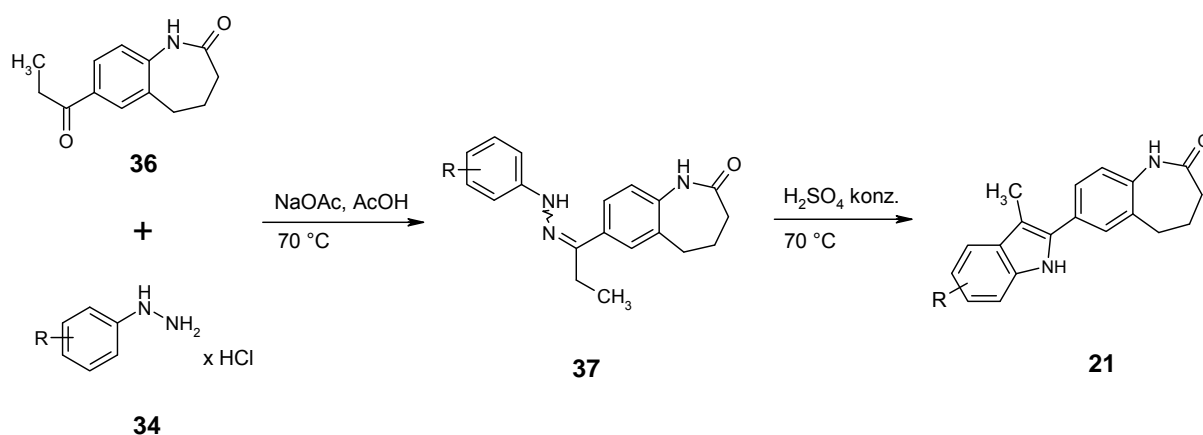
Das für die Reaktion benötigte 7-Propionyl-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**36**) wurde analog zum Keton **15** in einer Friedel-Crafts-Acylierung hergestellt. Zu einer Mischung aus 1,3,4,5-Tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**16**) und Aluminiumchlorid in Schwefelkohlenstoff wird tropfenweise Propionylchlorid zugegeben und der Ansatz bei 60 °C gerührt (Schema 3-8).

Schema 3-8: Friedel-Crafts-Acylierung



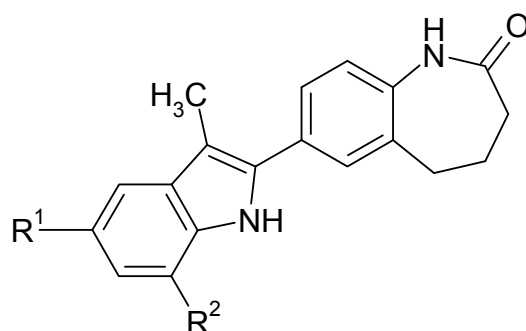
Die Synthese der Indole erfolgte in einer einstufigen Reaktion in Anlehnung an eine von Pies<sup>94</sup> beschriebene Methode. **36** und **34** wurden in Eisessig bei 60-70 °C zum Hydrazon **37** umgesetzt und der Ringschluss zum Indol **21** durch anschließende Zugabe von konzentrierter Schwefelsäure durchgeführt. (Schema 3-9)

### Schema 3-9: Indol-Synthese



Die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten 7-(3-Methyl-1*H*-indol-2-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-one **21** sind in Tabelle 3-3 wiedergegeben.

Tabelle 3-3: synthetisierte 7-(3-Methyl-1*H*-indol-2-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-one **21**



**21a-g**

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>21a</b>	H	H
<b>21b</b>	CH <sub>3</sub>	H
<b>21c</b>	Cl	H
<b>21d</b>	Br	H
<b>21e</b>	COOH	H
<b>21f</b>	H	Br
<b>21g</b>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H

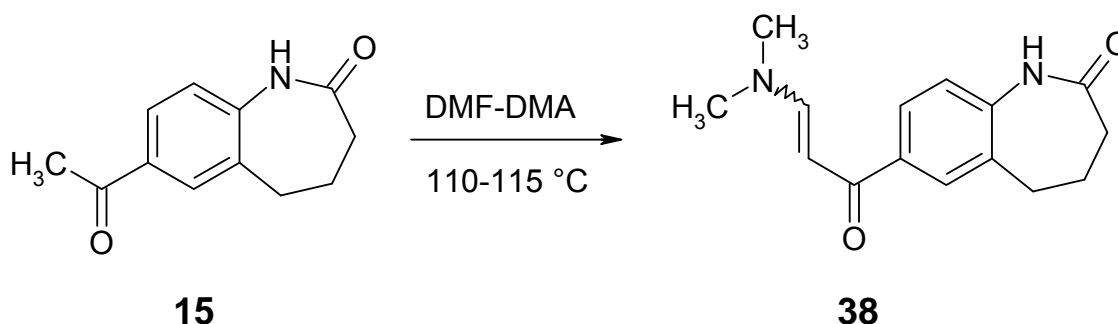
Ein Vergleich der Reaktivitäten der Hydrazone der allgemeinen Struktur **19** und **37** zeigt, dass sich die Verbindungen **37** wesentlich einfacher zu Indolen ringschließen lassen. Der nur schleppend verlaufende Ringschluss der Hydrazone **19** zu den entsprechenden Indolen **20** ist auf das Fehlen einer weiteren Substitution an der Methylgruppe in Nachbarposition zur Hydrazon-Struktur zurückzuführen. Entsprechende Verbindungen scheinen sich in der Fischer-Indol-Synthese nur schwer umsetzen zu lassen. So ist literaturbekannt, dass das unsubstituierte Indol nicht aus den Edukten Acetaldehyd und Phenylhydrazin gewonnen

werden kann, sondern über das Phenylhydrazon der Brenztraubensäure und anschließende Decarboxylierung synthetisiert werden muss.<sup>99, 101</sup>

### 3.4 Synthese des 7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-ons

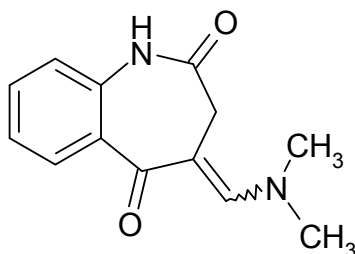
Das Enaminon **38** wurde in Anlehnung an eine von Chen und Gilman<sup>87</sup> entwickelte Methode dargestellt. Durch Erwärmen des Ketons **15** bei 110-115 °C in *N,N*-Dimethylformamid-Dimethylacetal (DMF-DMA) erhält man das gewünschte 7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (**38**) (Schema 3-10). Die angegebene Temperatur von 110-115 °C sollte eingehalten werden. Erwärmt man den Ansatz über 115 °C, so kann das während der Reaktion normalerweise ausfallende Produkt wieder in Lösung gehen. Die zusätzlichen Aufarbeitungsschritte zur Isolierung von **38** führen dann zu einer deutlich verringerten Ausbeute.

Schema 3-10: Synthese des Enaminons **38**



Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum traten die erwarteten Signale für das Molekül **38** auf. Im Gegensatz zu dem von Chen und Gilman<sup>87</sup> beschriebenen und von Kohfeld<sup>102</sup> ebenfalls synthetisierten 4-[(Dimethylamino)methylen]-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion (**39**) fallen die Methylgruppen

nicht zu einem Singulett zusammen, sondern sind als zwei breite Singulett ohne vollständige Basislinientrennung zu erkennen.



**39**

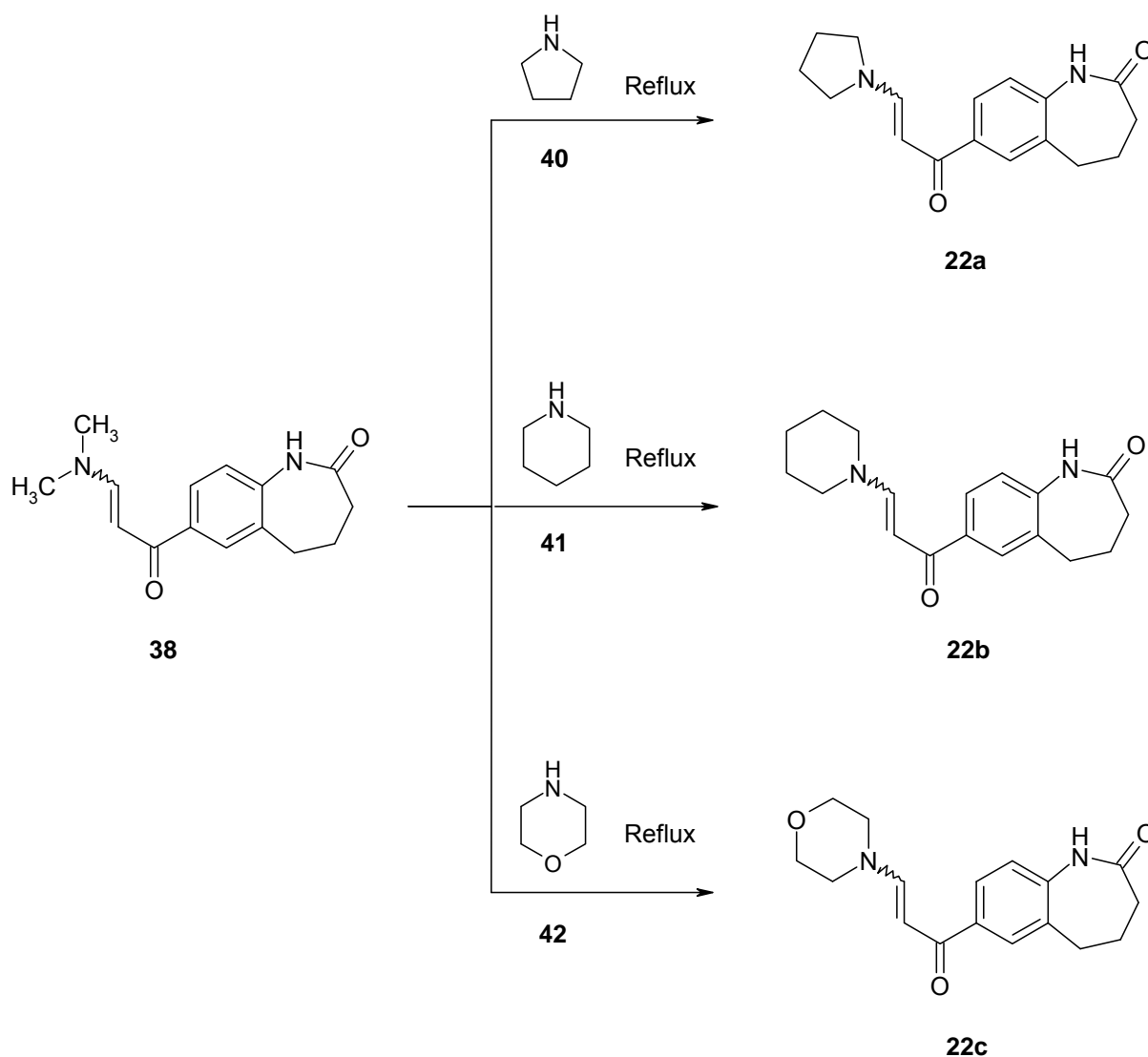
Die Darstellung von Enaminonen durch Erhitzen von Ketonen in DMF-DMA ist eine häufig eingesetzte Synthesestrategie.<sup>67, 70, 103, 104</sup> Neben der vorgestellten Methode sind weitere Synthesemöglichkeiten gegeben, in denen DMF-DMA nicht in einem großen Überschuss sondern als Reaktand im Verhältnis von 1-1.5 Äquivalenten eingesetzt wird. Als Lösungsmittel können beispielsweise Toluol<sup>105-107</sup>, Xylol<sup>108-110</sup> oder Essigsäure gewählt werden. Die angeführten Lösungsmittel zeigten keinerlei Vorteile gegenüber dem Erwärmen von **15** in DMF-DMA; die Ausbeuten waren in der Regel geringer und die Reaktionszeiten verlängert. Des Weiteren war eine nachträgliche Erhöhung des DMF-DMA-Anteils zur vollständigen Umsetzung in allen Fällen nötig. Weitere Synthesemöglichkeiten zur Darstellung von Enaminonen werden u. a. in dem Übersichtsartikel von Negri et al.<sup>111</sup> beschrieben.

### **3.5 Synthese der 7-(3-Cycloalkylamino-2-propenoyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-one**

Die *N,N*-Dimethylaminfunktion des Enaminons **38** sollte durch die cyclischen Amine Pyrrolidin, Piperidin und Morpholin ausgetauscht werden.

Man erhält die gewünschten Verbindungen **22a-c** durch Erhitzen zum Reflux von **38** in einem Überschuss an Pyrrolidin (**40**), Piperidin (**41**) oder Morpholin (**42**) in mittleren Ausbeuten (39-54%) (Schema 3-11).

Schema 3-11: Darstellung der Enaminon-Derivate **22a-c** in Anlehnung an Almazroa et al.<sup>103</sup>



Neben dem Erhitzen des Enaminons in einem Überschuß des cyclischen Amins ist auch der Einsatz des Amins als Reaktand im Verhältnis von einem Äquivalent in einem Lösungsmittel wie z.B. Dioxan möglich.<sup>107</sup>

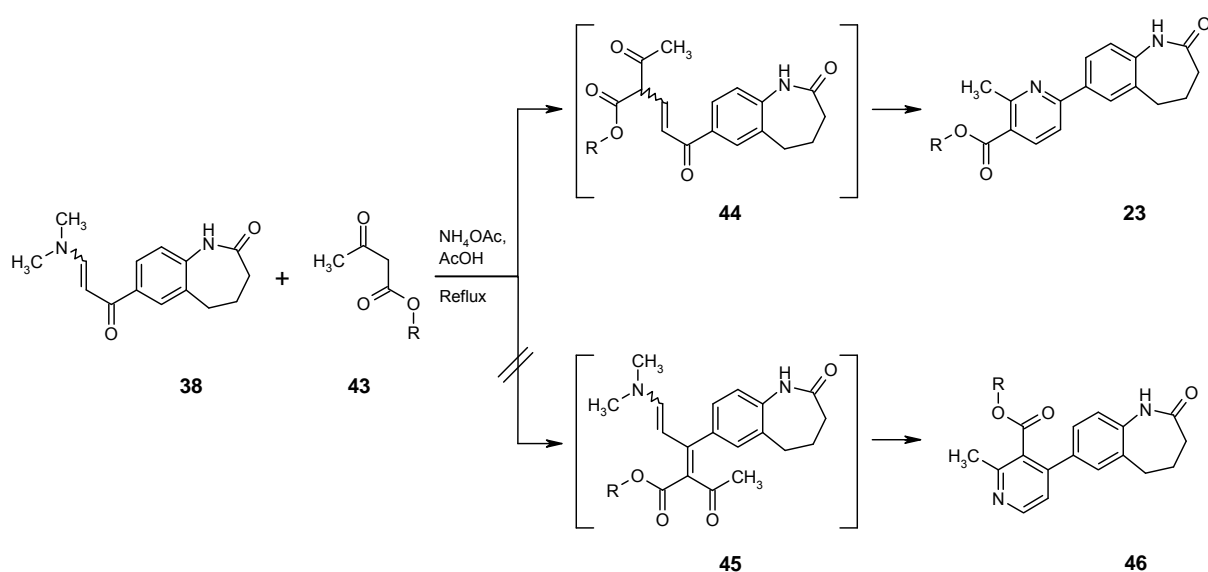


### 3.6 Synthese der 7-(2-Pyridyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-one

In Position 7 des Benzazepinon-Grundgerüsts wurde die Einführung eines Pyridin-Rings angestrebt. Eine Synthesemöglichkeit besteht in der Umsetzung von Enaminonen mit Acetessigsäureestern oder Acetylaceton.<sup>110</sup>

Die Darstellung der Pyridine **23a-c** erfolgte ausgehend vom Enaminon **38** mit Acetessigsäureestern **43** in Gegenwart von Ammoniumacetat. Das Gemisch wurde unter Rühren in Eisessig zum Rückfluss erhitzt. (Schema 3-12)

Schema 3-12: Darstellung der Pyridine **23a-c**



**43a:** R =  $\text{CH}_3$

**43b:** R =  $\text{C}_2\text{H}_5$

**43c:** R = Benzyl

**23a/46a:** R =  $\text{CH}_3$

**23b/46b:** R =  $\text{C}_2\text{H}_5$

**23c/46c:** R = Benzyl

Bei der Reaktion von **38** mit **43** sind zwei Konstitutionsisomere als Produkte denkbar, je nachdem, ob das C-Nukleophil an der Car-

49

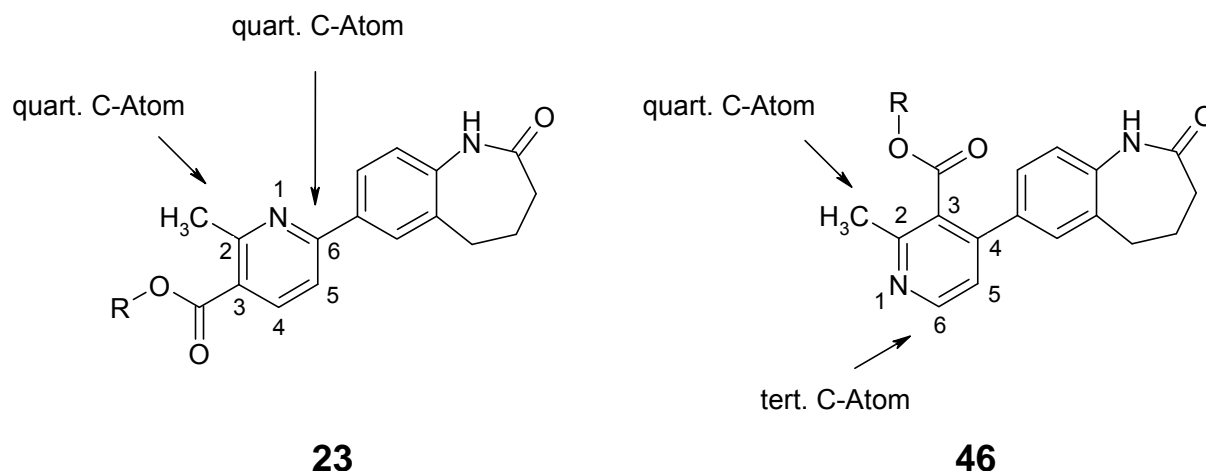
bonylgruppe des Enaminons oder dessen  $\beta$ -Position angreift. Eine Klärung der Struktur ist unter Zuhilfenahme der Standard- $^{13}\text{C}$ - und der  $^{13}\text{C}$ -DEPT-Daten möglich. Die Unterscheidung der beiden Konstitutionsisomere **23** und **46** erfolgt über die chemische Verschiebung der beiden  $\alpha\text{C}$ -Atome am Pyridin-Ring sowie deren Zuordnung zu tertiären und quartären Kohlenstoffen.

Für einen unsubstituierten Pyridin-Ring liegen die chemischen Verschiebungen für die beiden  $\alpha\text{C}$ -Atome bei 149.8 ppm, während für die weiteren Pyridin-C-Atome Werte von 123.7 und 135.9 ppm angegeben werden. Substituenten in  $\alpha$ -Position des Pyridins nehmen Einfluss auf die chemische Verschiebung. So führt z.B. ein Methyl-Substituent in 2- oder 6-Position des monosubstituierten Pyridins zu einer Verschiebung um +8.6 ppm.<sup>112</sup>

Für Verbindung **23** sollten vier quartäre C-Atome mit einer chemischen Verschiebung > 150 ppm vorliegen. Die Signale sind den C2- und C6-Atomen des Pyridins, dem Lactam-Carbonylkohlenstoff und dem Ester-Carbonylkohlenstoff zuzuordnen (Abbildung 3-1).

Im Vergleich dazu werden für Verbindung **46** drei quartäre C-Atome und ein tertiäres C-Atom > 150 ppm erwartet. Die drei quartären C-Atome werden dem C2-Atom des Pyridins, dem Lactam-Carbonylkohlenstoff und dem Ester-Carbonylkohlenstoff zugeordnet. Das unsubstituierte C6-Atom des Pyridins entspricht dem tertiären C-Atom > 150 ppm. (Abbildung 3-1)

**Abbildung 3-1:** Gegenüberstellung der Verbindungen **23** und **46**\*



\* Die Nummerierung entspricht nicht der IUPAC-Nomenklatur.

Eine Auswertung der <sup>13</sup>C-Daten ergibt im Standard-<sup>13</sup>C-Spektrum die erwarteten vier C-Atome > 150 ppm. Eine Aussage, ob es sich um tertiäre oder quartäre C-Atome handelt, kann hier nicht getroffen werden. Im <sup>13</sup>C-DEPT-Spektrum treten keine C-Atome mit einer chemischen Verschiebung > 150 ppm auf. Folglich handelt es sich bei allen vier Signalen um quartäre C-Atome und damit um das Konstitutionsisomer **23**.

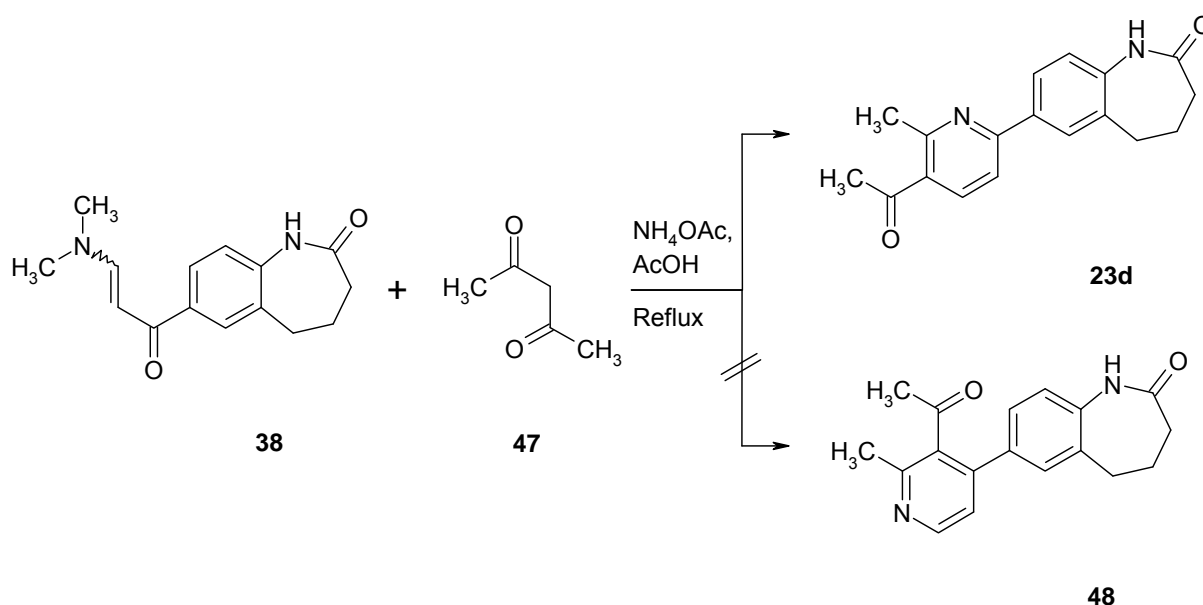
Eine weitere Möglichkeit zur Unterscheidung der Isomere **23** und **46** sind die Kopplungskonstanten der beiden Dubletts des Pyridin-Rings im <sup>1</sup>H-NMR. Für die Verbindung **23** werden Kopplungskonstanten zwischen 7 und 9 Hz, für das Pyridin **46** Werte zwischen 4 und 6 Hz erwartet. Eine Bestimmung der Kopplungskonstanten der synthetisierten Pyridin-Derivate ergab Werte von 8.1 bis 8.3 Hz, was das Vorliegen des Isomers **23** bestätigt.<sup>112</sup>

Das Auftreten des Isomers **23** stimmt mit Literaturdaten, in denen die Synthese von Pyridinen ausgehend von Enaminonen und Acet-

essigsäureestern sowie die Reaktionsprodukte beschrieben werden, überein.<sup>109, 110, 113</sup>

Analog zu der Umsetzung mit Acetessigsäureestern wurde das Enaminon **38** mit Acetylaceton (**47**) zur Reaktion gebracht. (Schema 3-13). Anhand der <sup>13</sup>C-Daten und der Kopplungskonstanten im <sup>1</sup>H-NMR konnte hier das Vorliegen des Konstitutionsisomers **23d** nachgewiesen werden.

Schema 3-13: Darstellung des Pyridins **23d**



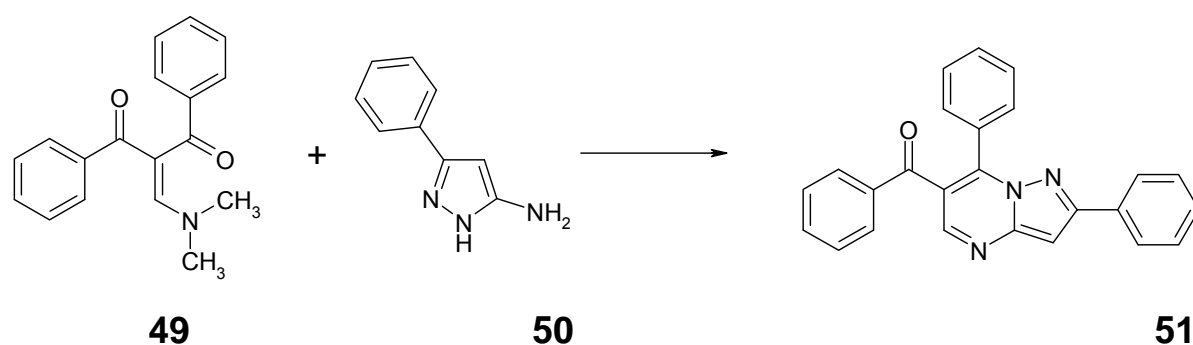
### 3.7 Synthese der 7-Azolopyrimidinyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-one

Das Enaminon **38** sollte mit verschiedenen Aminoheterocyclen zu stickstoffhaltigen Bicyclen umgesetzt werden.

Al-Shiekh und Mitarbeiter<sup>106</sup> beschreiben Synthesen ausgehend von Enaminon **49** und diversen Aminoheterocyclen wie z.B. 3-Phenyl-1H-

pyrazol-5-amin (**50**). Die Edukte werden in Abwesenheit eines Lösungsmittels in einer Haushaltsmikrowelle zur Reaktion gebracht. Eine Umsetzung der genannten Edukte durch eine Schmelze bei 120 °C im Kolben wird ebenfalls erläutert. (Schema 3-14)

Schema 3-14: Synthese von **51** nach Al-Shiekh et al.<sup>106</sup>

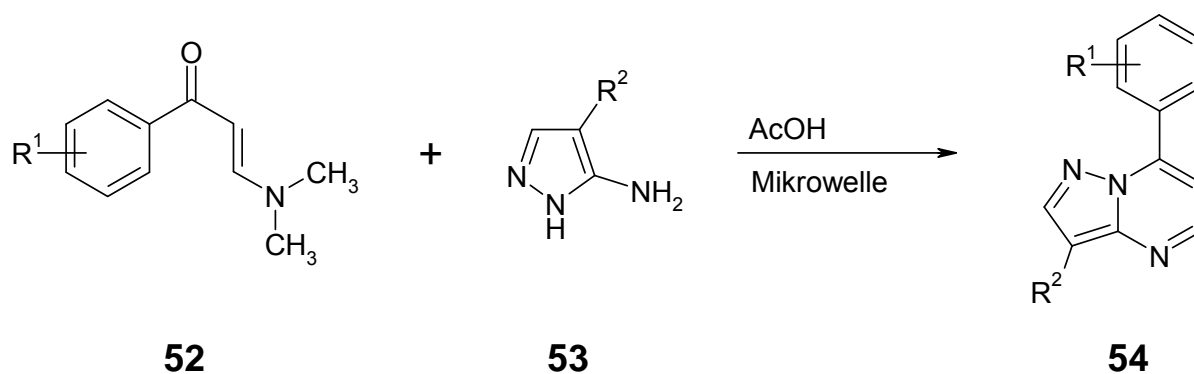


Methode A: Haushaltsmikrowelle

Methode B: Schmelze, 120 °C

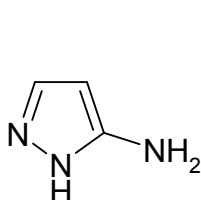
Ming et al.<sup>104</sup> hingegen führen die Reaktion der Enaminone **52** mit den Aminopyrazolen **53** in Essigsäure bei 120 °C in der Mikrowelle durch (Schema 3-15).

Schema 3-15: Synthese von **54** nach Ming et al.<sup>104</sup>

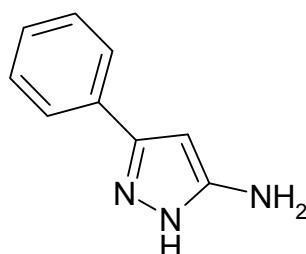


Weitere in der Literatur beschriebene Synthesen für stickstoffhaltige Bicyclen durch Reaktion von Enaminonen mit Stickstoff-Bisnukleophilen werden beispielsweise in Pyridin<sup>110, 114</sup>, in Essigsäure<sup>67</sup> oder in 2-Propanol unter Säurekatalyse<sup>105</sup> durchgeführt.

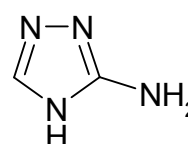
Für die Umsetzung des Enaminons **38** wurden drei Aminoheterocyclen ausgewählt: 1*H*-Pyrazol-5-amin (**55**), 3-Phenyl-1*H*-pyrazol-5-amin (**50**) und 4*H*-1,2,4-Triazol-3-amin (**56**).



**55**



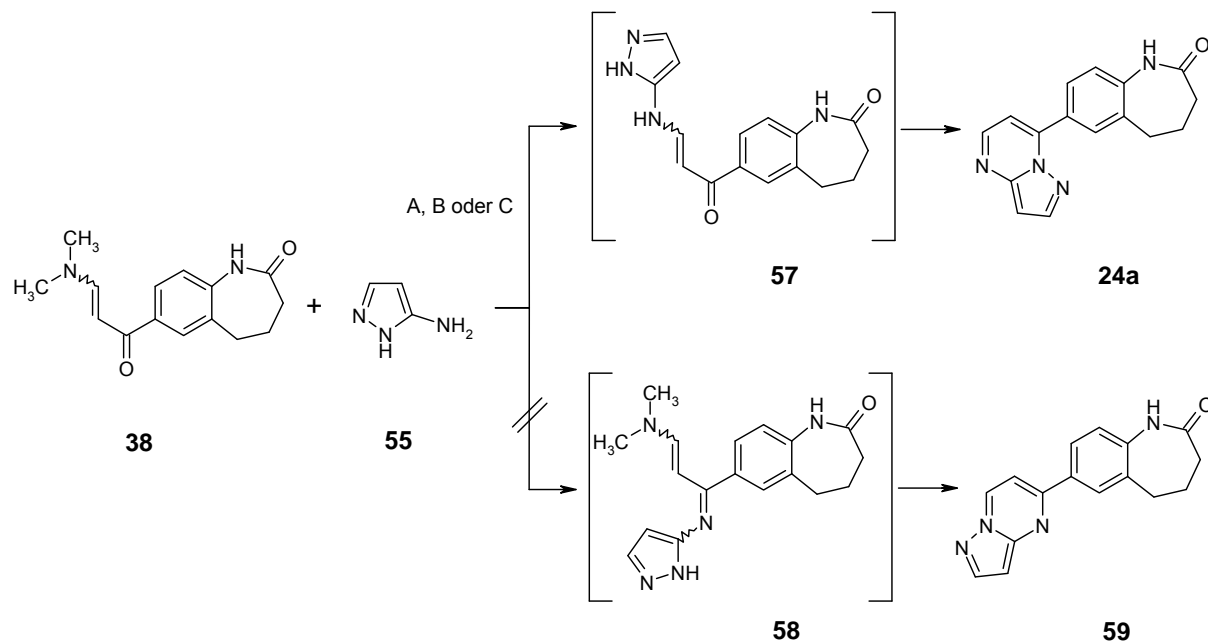
**50**



**56**

Nach Reddy et al.<sup>105</sup> wurde **38** zunächst mit dem Aminoheterocyclus **55** in 2-Propanol unter Zusatz von Essigsäure zum Reflux erhitzt. Das gewünschte Produkt 7-Pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**24a**) konnte in mittlerer Ausbeute (66%, nach Umkristallisation) isoliert werden. Die Etablierung eines Mikrowellen-induzierten Verfahrens durch eine Übertragung der Grundbedingungen (gleiches Verhältnis an Edukten, 2-Propanol und Essigsäure) war erfolgreich. Ebenso konnte die Synthese unter Mikrowellenbedingungen nur in Essigsäure durchgeführt werden. (Schema 3-16)

**Schema 3-16:** Darstellung des stickstoffhaltigen Bicyclus **24a**



Reaktionsbedingungen, Reagenzien und Ausbeuten: Tabelle 3-4

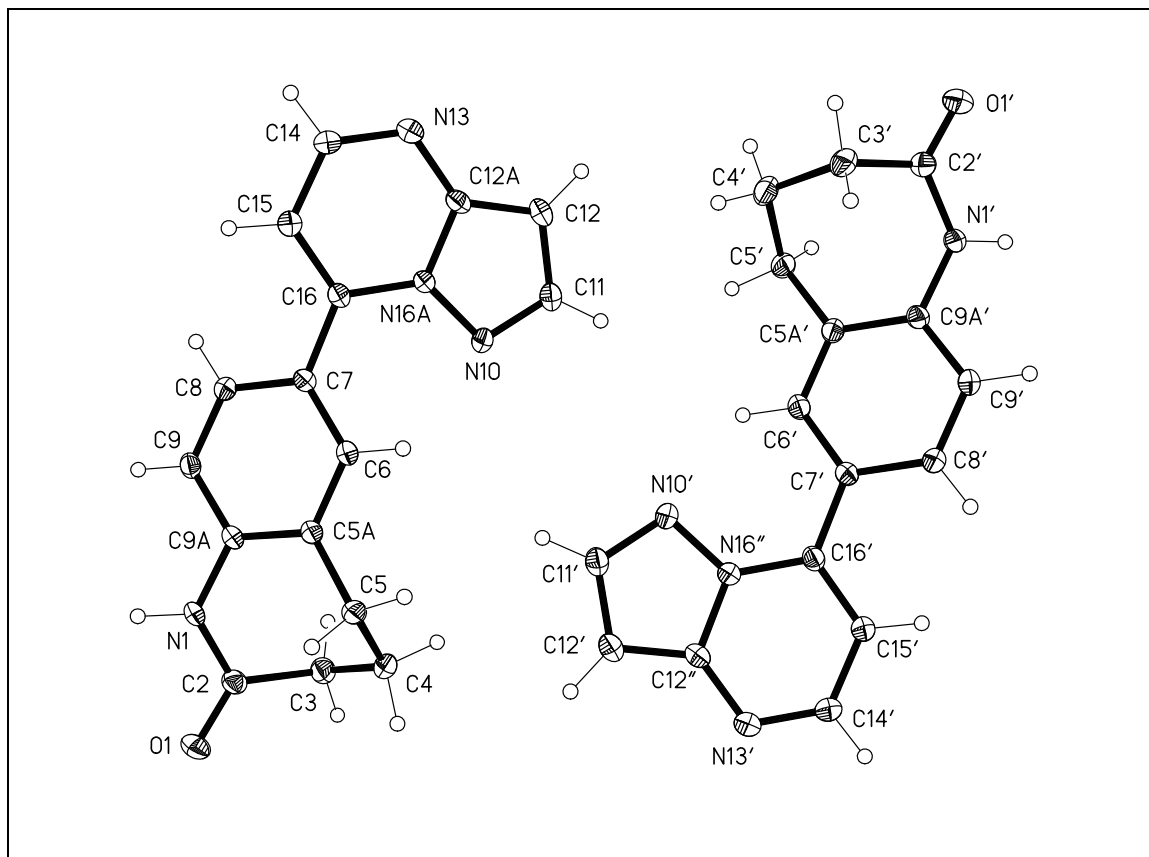
**Tabelle 3-4:** Auswirkung der Reaktionsbedingungen auf Reaktionszeit und Ausbeute bei der Umsetzung von Enaminon **38** mit 1H-Pyrazol-5-amin (**55**) gemäß Schema 3-16

Methode	Reaktionsdauer	Ausbeute (vor/nach Umkristallisieren)
<b>A:</b> 2-Propanol, AcOH Reflux	4 h	90%/66%
<b>B:</b> 2-Propanol, AcOH Mikrowelle: 290 W, 140 °C	40 min	65%/49%
<b>C:</b> AcOH Mikrowelle: 290 W, 120 °C	10 min	85%/66%

Für die beschriebene Reaktion sind theoretisch zwei Reaktionsmechanismen und damit zwei Konstitutionsisomere als Produkte denkbar, je nachdem ob die exocyclische Aminogruppe des bisnukleophilen Reagenzes an der Carbonylgruppe des Enaminons **38** angreift oder die Dimethylaminogruppe substituiert (Schema 3-16). Darüber hinaus wird in einigen Literaturquellen nach Substitution der Dimethylaminogruppe neben dem Ringschluss über einen Angriff der N-Atome der Ringschluss über einen Angriff der C-Atome aufgeführt.<sup>110</sup> Anhand der NMR-Spektren und HPLC-Chromatogramme war erkennbar, dass nur eines der postulierten Isomere entstanden ist. Da mittels verschiedener analytischer Verfahren keine eindeutigen Anhaltspunkte bezüglich der exakten Struktur geliefert werden konnten, war ein Strukturbeweis nur mittels Röntgenkristallstrukturanalyse möglich. Dies ist für das Produkt der Reaktion von Enaminon **38** mit dem Aminoheterocyclus **55** gelungen. Es liegt das Konstitutionsisomer **24a** vor. (Abbildung 3-2)



**Abbildung 3-2:** Röntgenkristallstruktur von Verbindung **24a**\*

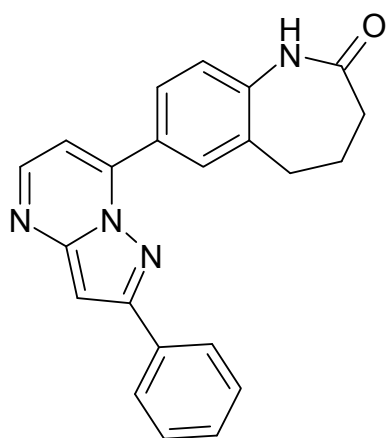


\* Die kristallographische Nummerierung entspricht nicht der IUPAC-Nomenklatur.

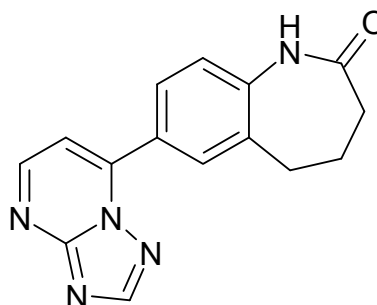
Der erhaltene Strukturtyp **24a** entspricht dem in der Literatur bei Umsetzungen von Enaminonen mit Aminoheterocyclen beschriebenen Cyclisierungsmodus.<sup>67, 104, 105, 110, 114</sup>

Die Aminoheterocyclusen **50** und **56** wurden nach Methode A ebenfalls mit dem Enaminon **38** umgesetzt. Die Strukturen der gebildeten Produkte **24b** und **24c** sind in Abbildung 3-3 wiedergegeben.

Abbildung 3-3: synthetisierte 7-Azolopyrimidinyl-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-one **24b** und **24c**



**24b**



**24c**

### 3.8 Synthese der 7-(1-Phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-one

In der Literatur lassen sich zahlreiche Beispiele für die Erschließung von Pyrazol-Derivaten ausgehend von Enaminonen finden.<sup>115-118</sup>

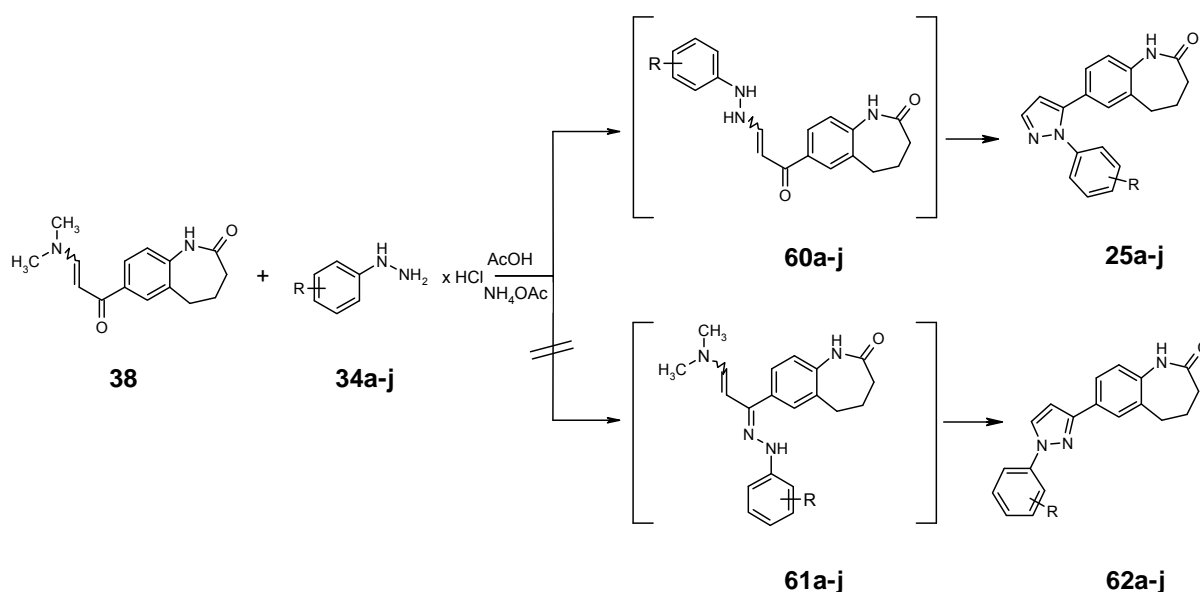
Die Umsetzung der Enaminone erfolgt jeweils mit Phenylhydrazin-Derivaten **34** unter variablen Reaktionsbedingungen. Olivera et al.<sup>116</sup> und Schenone et al.<sup>119</sup> beschreiben eine Umsetzung von Enaminonen in essigsaurem Milieu. Die sauren Bedingungen ließen sich auf die hier eingesetzten Edukte **38** und **34** übertragen. Erhitzen der Ansätze zum Reflux führte zu den gewünschten Pyrazolen **25** (Schema 3-17).

Darüber hinaus konnte die Methode zu einem Mikrowellen-induzierten Verfahren weiterentwickelt werden. Die Reaktionszeit verkürzte sich von 2-4 h auf 10-15 min (Schema 3-17).

Neben einer Reaktion in Essigsäure ließ sich die Umsetzung mit den oben angegebenen Edukten auch in Ethanol durchführen. Da die

Aufarbeitung aufwendiger als bei der Synthese in Essigsäure war, wurde dieses Verfahren nicht weiter eingesetzt.

Schema 3-17: Darstellung der Pyrazole **25** in essigsaurem Milieu



Methode A: Reflux

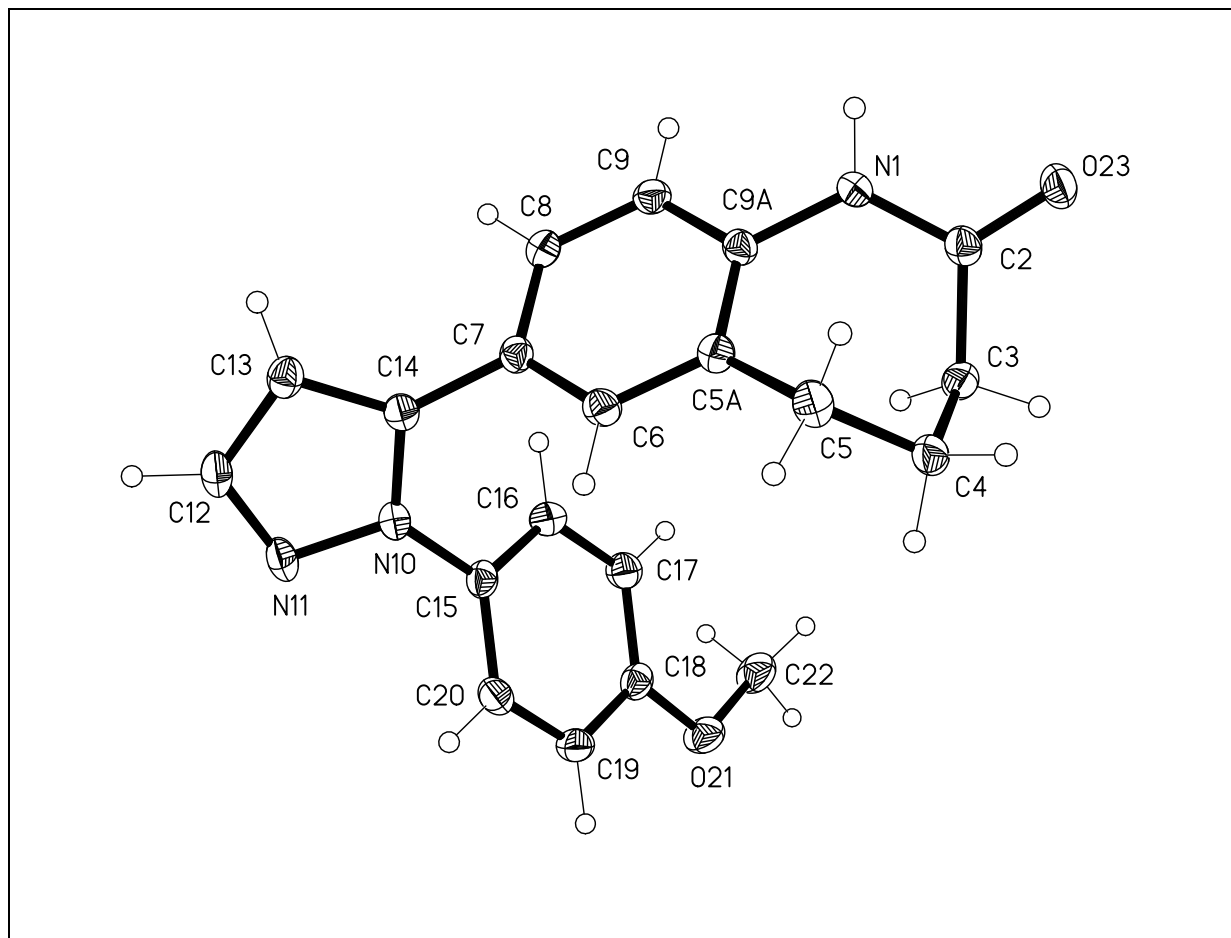
Methode B: Mikrowelle: 150 W, 140 °C

Bei der Umsetzung des Enaminons **38** mit Phenylhydrazinen sind theoretisch zwei Reaktionsmechanismen mit unterschiedlichen Produkten denkbar. Schema 3-17 gibt die zwei Synthesewege mit möglichen Zwischen- und Endprodukten wieder.

Anhand der analytischen Daten (<sup>1</sup>H-/<sup>13</sup>C-NMR und HPLC) war zu erkennen, dass jeweils nur eines der postulierten regioisomeren Pyrazole entstanden ist. Mit den zur Verfügung stehenden spektroskopischen Verfahren war eine eindeutige Identifizierung der Produkte jedoch nicht möglich.

Eine Röntgenkristallstrukturanalyse zeigte am Beispiel der Verbindung **25d**, dass bei der Umsetzung von **38** und Phenylhydrazinen **34** die Pyrazole der Struktur **25** entstehen (Abbildung 3-4).

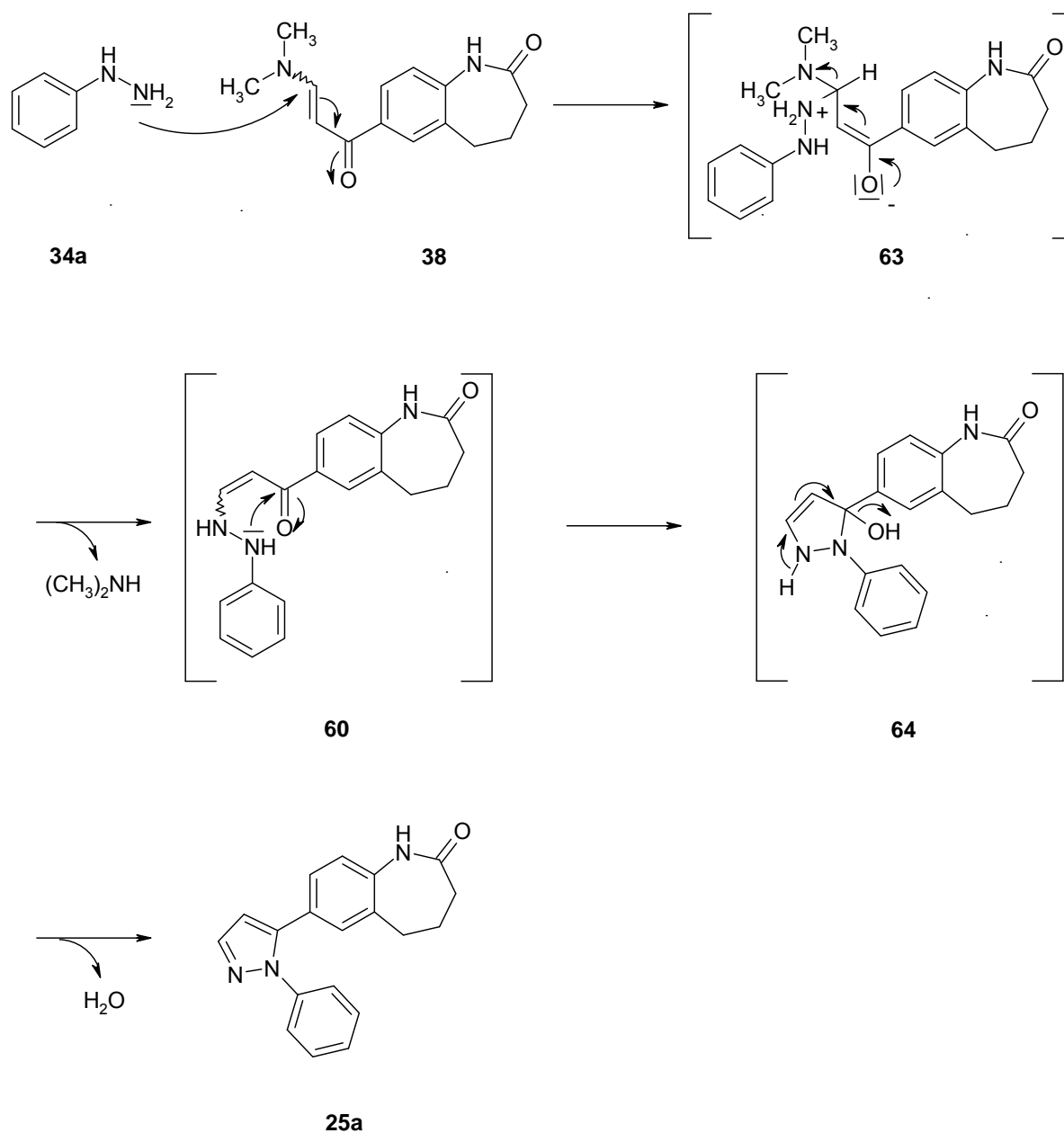
Abbildung 3-4: Röntgenkristallstruktur von Verbindung **25d**\*



\* Die kristallographische Nummerierung entspricht nicht der IUPAC-Nomenklatur.

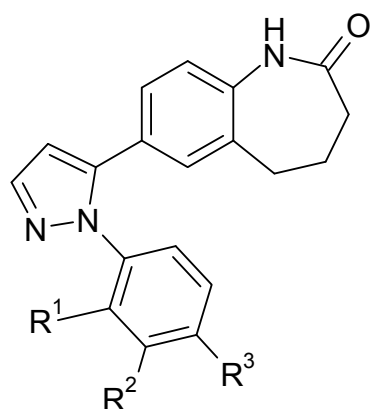
Die identifizierte Struktur **25d** entspricht den in der Literatur beschriebenen Isomeren, die bei sauer katalysierten Umsetzungen von Enaminonen und Phenylhydrazinen isoliert wurden.<sup>115, 116, 118, 119</sup> Der zu den Verbindungen **25** führende Reaktionsmechanismus ist in Abwandlung des von Olivera et al.<sup>116</sup> vorgeschlagenen Ablaufs in Schema 3-18 wiedergegeben.

**Schema 3-18:** möglicher Reaktionsmechanismus für die Synthese der Pyrazole **25** am Beispiel von **25a**

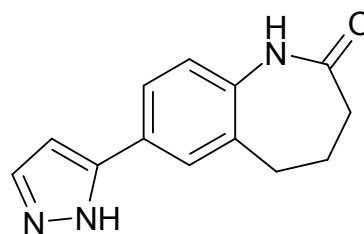


Alle im Rahmen der Arbeit synthetisierten 7-(1-Phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-one **25** sind in Tabelle 3-5 aufgelistet.

Tabelle 3-5: synthetisierte 7-(1-Phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-one **25**



**25a-i**



**25j**

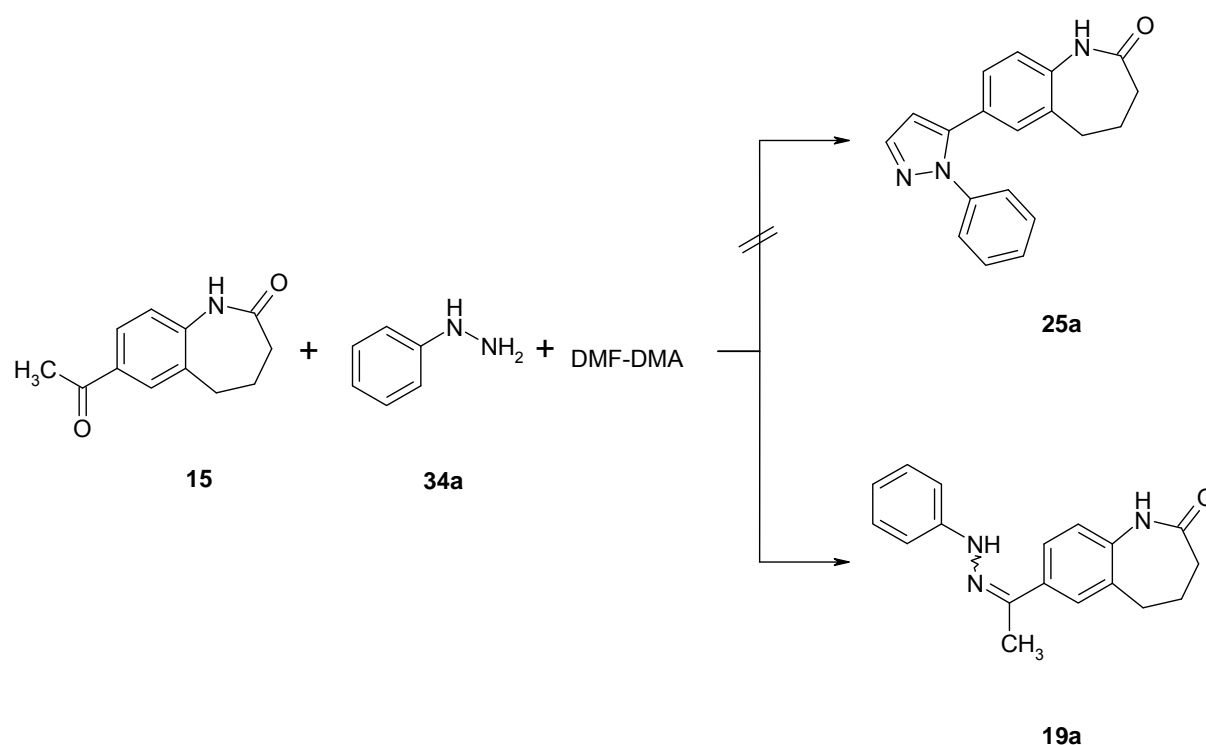
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
<b>25a</b>	H	H	H
<b>25b</b>	H	H	CH <sub>3</sub>
<b>25c</b>	H	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
<b>25d</b>	H	H	OCH <sub>3</sub>
<b>25e</b>	H	H	COOH
<b>25f</b>	H	H	Br
<b>25g</b>	H	H	Cl
<b>25h</b>	H	Cl	H
<b>25i</b>	Cl	H	H
<b>25j</b>	siehe oben		

Neben der beschriebenen Syntheseroute sollten die Pyrazole **25** in einer Eintopfreaktion basierend auf einer Veröffentlichung von Molteni et al.<sup>115</sup> ohne Isolierung des Enaminons aus den Komponenten Keton, Phenylhydrazin und DMF-DMA dargestellt werden. Im vorliegenden Fall wurde die Umsetzung unter Mikrowellenbedingungen (300 W, 170 °C, Maximaldruck: 290 Psi) ausgehend von 7-Acetyl-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-

1-benzazepin-2-on (**15**), Phenylhydrazin (**34a**) und DMF-DMA in einem Gemisch aus Wasser und Essigsäure angestrebt (Schema 3-19). Statt des gewünschten Pyrazols **25a** konnte jedoch nur das Hydrazon **19a**, entstanden durch die Reaktion von **15** mit **34a**, isoliert werden.

Im Vergleich zu den von Molteni et al.<sup>115</sup> angegebenen Reaktionsbedingungen war die Reaktionstemperatur um 30 °C niedriger, da die Mikrowelle bei höheren Temperaturen die Methode wegen Überschreitung des maximal zulässigen Gerätedrucks abbrach.

**Schema 3-19:** Eintopfreaktion zur Darstellung von Pyrazolen nach Molteni et al.<sup>115</sup>



Methode: H<sub>2</sub>O, AcOH, Mikrowelle: 300 W, 170 °C, Maximaldruck: 290 Psi

### 3.9 Synthese der 7-(2-Anilino-4-pyrimidinyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-one

In der Literatur sind verschiedene Syntheseverfahren zur Darstellung von 2-Anilinopyrimidin-Derivaten ausgehend von Enaminonen aufgeführt.<sup>70-73, 120-122</sup>

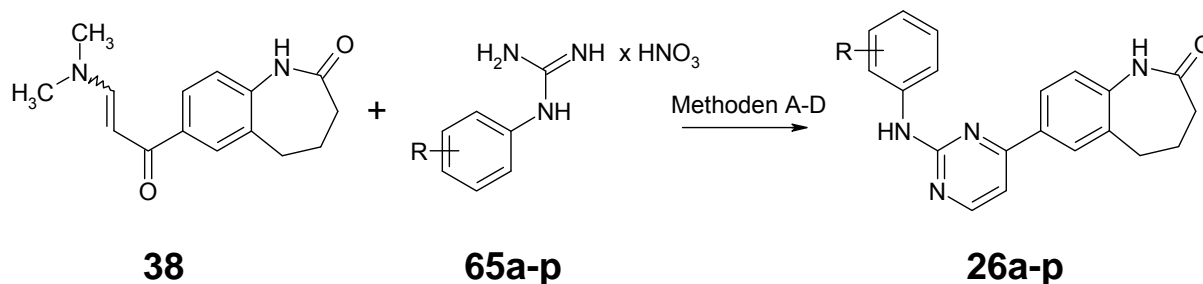
Für die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten 7-(2-Anilino-4-pyrimidinyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-one **26** wurden vier Methoden angewandt.

In Anlehnung an die von Moffat und Mitarbeitern<sup>71</sup> beschriebenen Reaktionsbedingungen wurde das Enaminon **38** mit *N*-Phenylguanidiniumnitraten **65** in Gegenwart von Natriumhydroxid in 2-Propanol zu den gewünschten Anilinopyrimidinen **26** umgesetzt. Bei einigen Reaktionen wurde das Lösungsmittel 2-Propanol gegen *N,N*-Dimethylformamid (DMF) ausgetauscht. Die Methoden konnten darüber hinaus zu Mikrowellen-induzierten Verfahren weiterentwickelt werden. (Schema 3-20)

Der Vorteil der Verfahren in der Mikrowelle ist die verkürzte Reaktionszeit. Während die Umsetzung bei Erhitzen zum Reflux unter konventionellen Bedingungen zwischen 15 und 30 h dauert, läuft die Reaktion in der Mikrowelle in ca. 30-90 min ab.



Schema 3-20:    Synthese der Anilinopyrimidine **26**



Methode A: 2-Propanol, NaOH, Reflux

Methode B: DMF, NaOH, Reflux

Methode C: 2-Propanol, NaOH, Mikrowelle: 150 W, 140 °C

Methode D: DMF, NaOH, Mikrowelle: 150 W, 175 °C

Reaktionszeit:

15-30 h

15-30 h

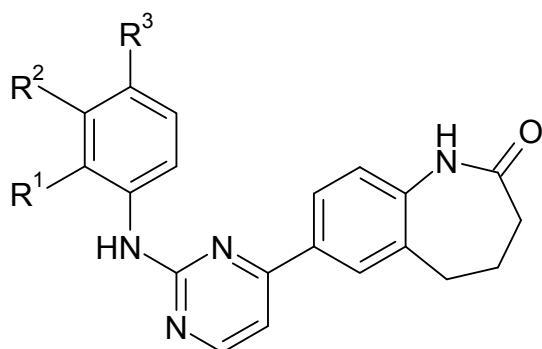
30-90 min

30-90 min

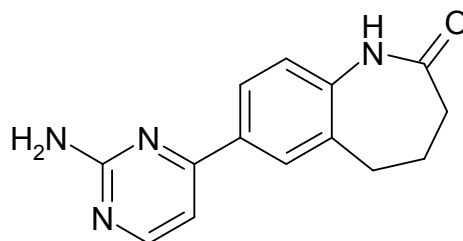
Die Reinigung der isolierten Anilinopyrimidine **26** gestaltete sich trotz weniger Nebenprodukte teilweise schwierig. Die Art der vorliegenden Verunreinigungen ist Lösungsmittel-abhängig. Bei den Methoden A und C mit 2-Propanol als Lösungsmittel liegen insbesondere anorganische Verunreinigungen vor. Mehrfaches Waschen der isolierten Niederschläge mit Wasser beseitigte in der Regel die anorganischen Salze. Im Gegensatz zu Reaktionen in 2-Propanol treten bei Umsetzungen in DMF (Methoden B und D) hauptsächlich organische Verunreinigungen auf. Mehrfaches Umkristallisieren der Produkte führte zu den geforderten Reinheiten.

Alle synthetisierten 7-(2-Anilino-4-pyrimidinyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-one **26** sind in Tabelle 3-6 aufgelistet.

Tabelle 3-6: synthetisierte 7-(2-Anilino-4-pyrimidinyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-one **26**



**26a-p**



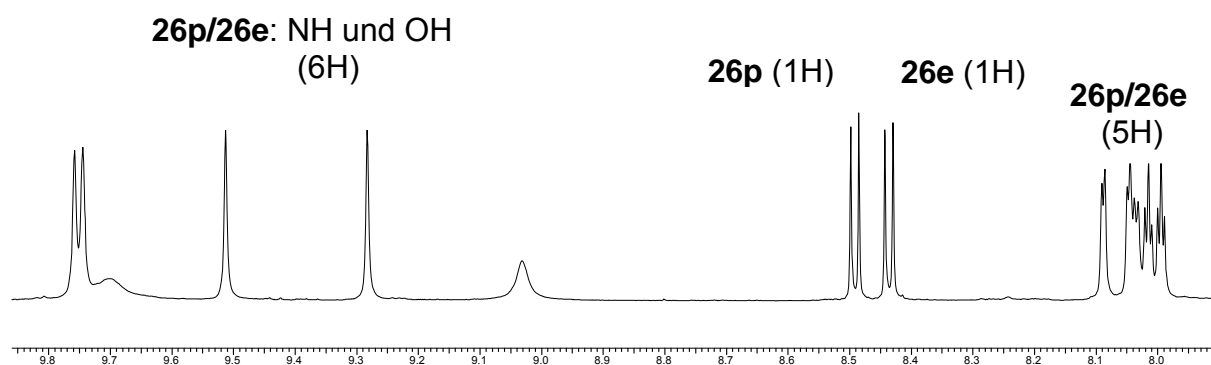
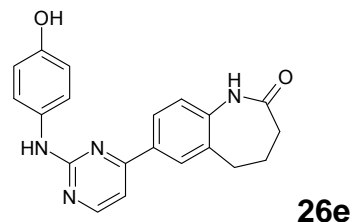
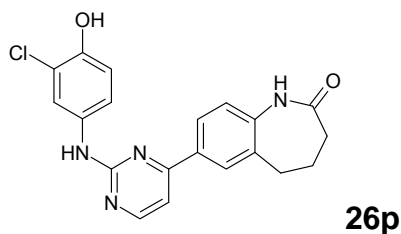
**26q**

	<b>R<sup>1</sup></b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>R<sup>3</sup></b>
<b>26a</b>	H	H	H
<b>26b</b>	H	H	CH <sub>3</sub>
<b>26c</b>	H	H	OCH <sub>3</sub>
<b>26d</b>	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
<b>26e</b>	H	H	OH
<b>26f</b>	H	H	Cl
<b>26g</b>	H	H	Br
<b>26h</b>	H	H	I
<b>26i</b>	H	H	NO <sub>2</sub>
<b>26j</b>	OH	H	H
<b>26k</b>	Cl	H	H
<b>26l</b>	Br	H	H
<b>26m</b>	H	OH	H
<b>26n</b>	CH <sub>3</sub>	H	OH
<b>26o</b>	H	OH	OCH <sub>3</sub>
<b>26p</b>	H	Cl	OH
<b>26q</b>	siehe oben		

Die Erschließung der Anilinopyrimidine **26** war grundsätzlich jeweils nach allen vier Methoden möglich. Eine Ausnahme stellte Verbindung **26p** dar. Eine Umsetzung des Edukts **38** mit 4-Hydroxy-3-chlorphenylguandiniumnitrat (**65p**) nach den Methoden C und D (Mikrowellen-induzierte Verfahren) führte jeweils zu einem Produktgemisch aus dem gewünschten Anilinopyrimidin **26p** und dem 7-[2-(4-Hydroxyanilino)-4-pyrimidinyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**26e**) (Abbildung 3-5). Eine Umsetzung der Edukte **38** und **65p** nach den Syntheseverfahren A und B führte zur alleinigen Isolierung des gewünschten Anilinopyrimidins **26p**. Trotz verschiedener Reinigungsversuche konnte **26p** jedoch nicht in der geforderten Reinheit gewonnen werden.

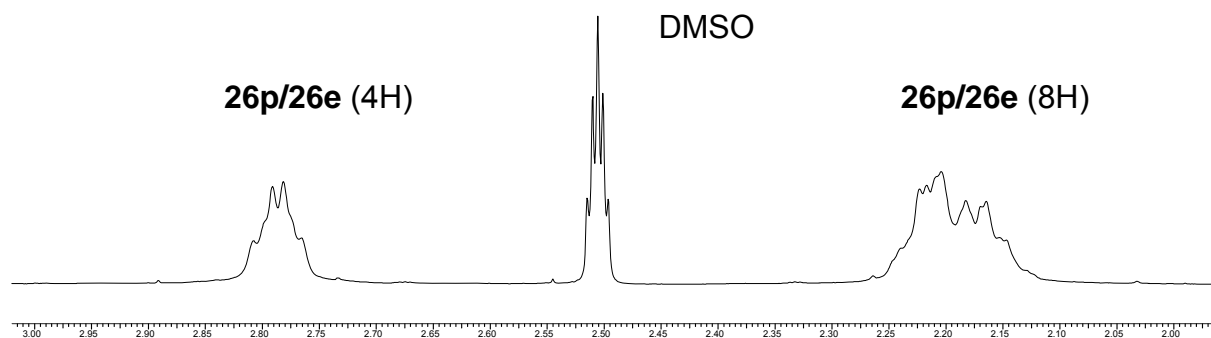
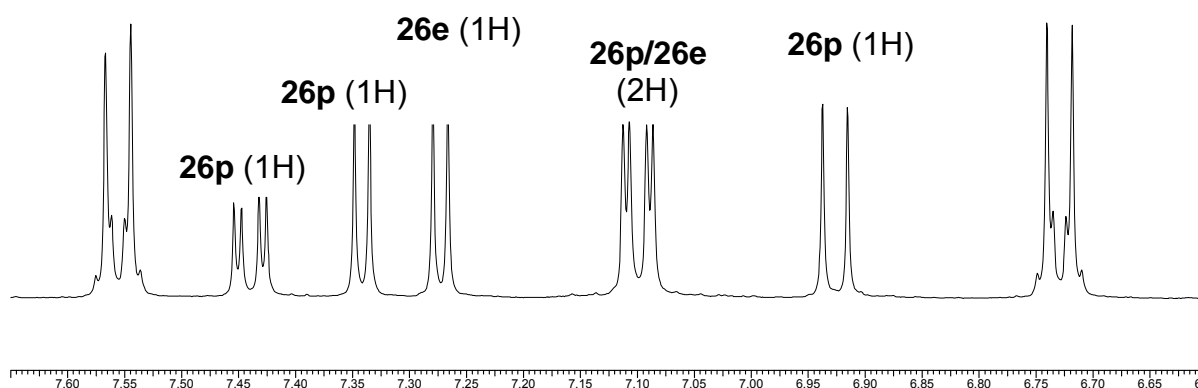
Eine reduktive Dehalogenierung am Aromaten unter Mikrowellenbedingungen wie bei der Umsetzung von **38** mit **65p** beobachtet, ist ungewöhnlich. Der Mechanismus der vorliegenden Reaktion wurde im Rahmen der Arbeit nicht weiter untersucht.

**Abbildung 3-5:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Produktgemisches nach Umsetzung von **38** mit **65p** nach Methode C (Mikrowellenbedingungen)



**26e:** m, Teil eines  
AA'XX'-Systems (2H)

**26e:** m, Teil eines  
AA'XX'-Systems (2H)



Lösungsmittel: [D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz, interner Standard: Tetramethylsilan.

Die Auswertung des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums erfolgte im Vergleich mit <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von **26e** und **26p**. Eine Integration der Signale ergibt das Vorhandensein von 35 H-Atomen, was der Summe der H-Atome der Verbindungen **26p** und **26e** entspricht. Die Zuordnung der Signale, sofern sie eindeutig möglich war, erfolgt über die der jeweiligen Verbindung zugehörigen Nummer.

Charakteristisch für das 4-Hydroxy-substituierte Anilinopyrimidin **26e** ist das Auftreten eines AA'XX'-Systems.

### 3.10 Synthese der *N*-Phenylguanidiniumnitrate

Die für die Synthese der Anilinopyrimidine **26** benötigten *N*-Phenylguanidiniumnitrate **65** mussten vorab selbst synthetisiert werden. Die in der Literatur beschriebenen Syntheseverfahren erwiesen sich als schwer reproduzierbar und weder Ausbeuten noch Reinheiten waren zunächst zufriedenstellend.

Nach einer Veröffentlichung von Tavares et al.<sup>73</sup> sollten die *N*-Phenylguanidiniumnitrate **65** ausgehend von Anilin-Derivaten dargestellt werden. Zu einer Lösung aus dem entsprechenden Anilin **35** in Ethanol wird konzentrierte Salpetersäure (65%) zugetropft (Vorsicht: starke Wärmeentwicklung), anschließend eine 50%ige wässrige Cyanamid-Lösung zugegeben und der Ansatz für mehrere Stunden zum Reflux erhitzt (Schema 3-21). Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch eisgekühlt und zu gekühltem Diethylether gegeben, um die *N*-Phenylguanidiniumnitrate **65** auszufällen.

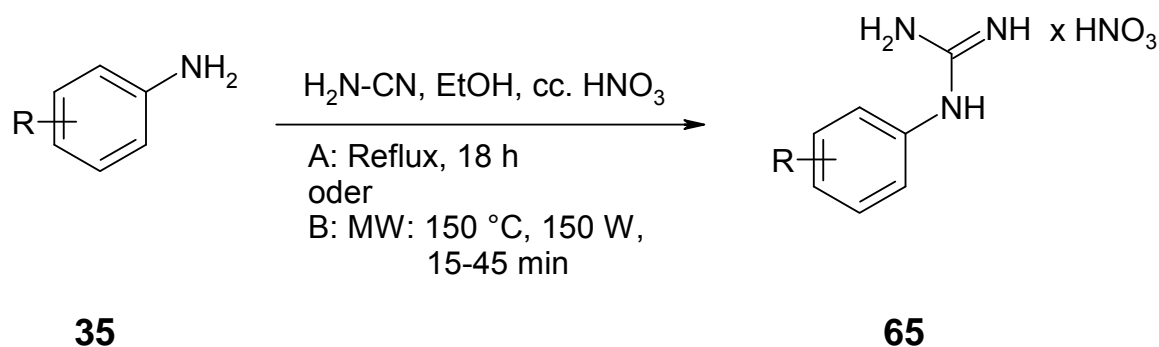
Das Ausfällen der Nitrate **65** ist der kritische Punkt während der Aufarbeitung, der sowohl über die Ausbeute als auch über die Reinheit der Produkte entscheidet. Unter den angeführten Bedingungen war die Isolierung der Nitrate **65** nicht zu reproduzieren. In einigen Fällen konnte durch Zugabe von Diethylether keine Fällung von **65** herbeigeführt werden, was eine aufwendige Aufarbeitungsprozedur zur Folge hatte. Eine weitere Problematik des Verfahrens besteht darin, dass neben dem

gewünschten Produkt auch Guanidiniumnitrat und noch nicht umgesetztes Anilin ausfallen, die mittels  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie identifiziert werden konnten. Ein mehrfaches Umkristallisieren zum Erreichen der geforderten Reinheit war bei jedem *N*-Phenylguanidiniumnitrat **65** nötig.

Als Alternative zu der beschriebenen konventionellen Methode wurde eine Mikrowellen-induzierte Methode etabliert. Unter Beibehaltung der Grundbedingungen (gleiche Verhältnisse an Anilin **35**, Ethanol, konzentrierter Salpetersäure (65%) und 50%iger wässriger Cyanamid-Lösung) konnte die Reaktionszeit von ca. 18 h auf 15-45 min gesenkt werden. Als Mikrowellenbedingungen wurden 150 W und 150 °C gewählt (Schema 3-21).

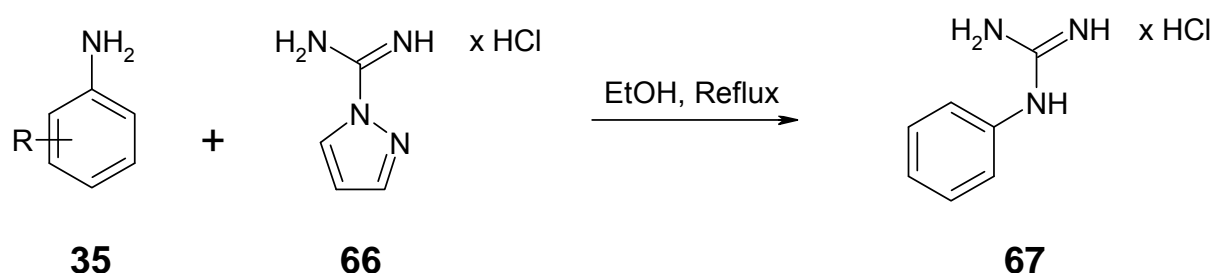
Eine Vereinfachung des Verfahrens konnte schließlich durch eine Änderung des Verhältnisses zwischen den eingesetzten Edukten und dem Lösungsmittel erreicht werden. Eine Erhöhung der Ansatzgröße auf 40 mmol und gleichzeitige Reduktion des Ethanol-Volumens auf 10 ml führte zu den besten Ergebnissen. Die *N*-Phenylguanidiniumnitrate **65** fielen beim Abkühlen des Ansatzes nach beendeter Reaktion direkt aus der Lösung aus. Nach ein- bis zweimaligem Umkristallisieren wurde die geforderte Reinheit erreicht.

Schema 3-21: die nach Tavares et al.<sup>73</sup> modifizierte Methode zur Darstellung der *N*-Phenylguanidiniumnitrate **65**



Alternativ sollten nach Braunerová et al.<sup>123</sup> die Aniline **35** mit Cyanamid in einer Schmelze zu den Guanidin-Derivaten **65** umgesetzt werden. Anschließende Zugabe von Wasser und konzentrierter Salpetersäure sollte zur Fällung der Nitrate **65** führen. Da bei der Reproduzierung der beschriebenen Reaktionsbedingungen keine vollständige Umsetzung der Edukte stattfand, wurde dieses Syntheseverfahren nicht weiter verfolgt. In Anlehnung an eine Vorschrift von Bredereck et al.<sup>124</sup> wurde darüber hinaus versucht, die Guanylierung durch Umsetzung der Aniline **35** mit Pyrazolcarboxamidinhydrochlorid (**66**) zu erreichen (Schema 3-22). Die entstehenden Guanidiniumchloride **67** besitzen eine höhere Löslichkeit als die entsprechenden Nitrate, so dass die Fällung der Produkte erschwert ist. Der für die Reaktion benötigte Überschuss an Anilin lässt sich nur schwer vom gewünschten Produkt abtrennen. Die Optimierungsversuche führten nicht zu einem zufriedenstellenden Syntheseverfahren.

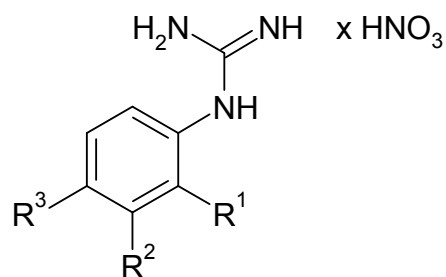
Schema 3-22: die nach Bredereck et al.<sup>124</sup> modifizierte Methode zur Darstellung der *N*-Phenylguanidiniumchloride **67**



Alle im Rahmen der Arbeit synthetisierten *N*-Phenylguanidiniumnitrate **65a-p** sind in Tabelle 3-7 aufgelistet.\*

\* Die Synthese der *N*-Phenylguanidiniumnitrate erfolgte in Zusammenarbeit mit Simone Kohfeld.

Tabelle 3-7: synthetisierte *N*-Phenylguanidiniumnitrate **65a-p**



**65a-p**

	$R^1$	$R^2$	$R^3$
<b>65a</b>	H	H	H
<b>65b</b>	H	H	CH <sub>3</sub>
<b>65c</b>	H	H	OCH <sub>3</sub>
<b>65d</b>	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
<b>65e</b>	H	H	OH
<b>65f</b>	H	H	Cl
<b>65g</b>	H	H	Br
<b>65h</b>	H	H	I
<b>65i</b>	H	H	NO <sub>2</sub>
<b>65j</b>	OH	H	H
<b>65k</b>	Cl	H	H
<b>65l</b>	Br	H	H
<b>65m</b>	H	OH	H
<b>65n</b>	CH <sub>3</sub>	H	OH
<b>65o</b>	H	OH	OCH <sub>3</sub>
<b>65p</b>	H	Cl	OH

Neben den beschriebenen Verfahren sind weitere Synthesewege zur Darstellung von *N*-Phenylguanidinium-Salzen veröffentlicht worden.<sup>125-127</sup>

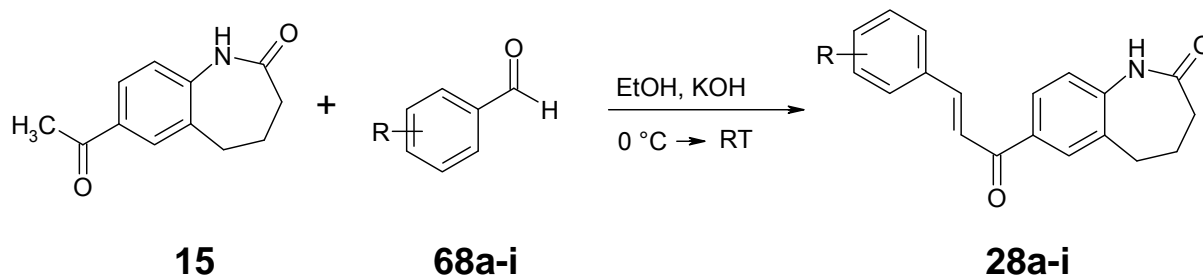


### 3.11 Synthese der 7-[(2*E*)-3-Phenyl-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-one

Die Gruppe der Chalkone ist eine häufig in der Literatur erwähnte Stoffklasse. Zur Synthese sind verschiedene Methoden beschrieben worden, die sich im Lösungsmittel, in der Temperatur und in der Zugabe einer Säure oder einer Base unterscheiden.<sup>128-133</sup>

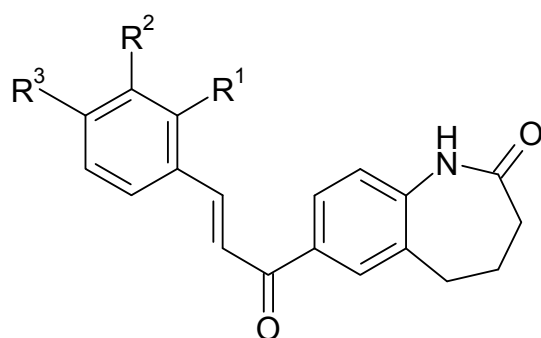
Die in dieser Arbeit angestrebten Chalkone **28** wurden durch Umsetzung von 7-Acetyl-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**15**) und Benzaldehyd-Derivaten **68** in Ethanol unter Kaliumhydroxid-Zugabe gewonnen (Schema 3-23). Ein Austausch des Lösungsmittels Ethanol gegen Methanol oder der Base Kaliumhydroxid gegen Natriumhydroxid zeigte keine nennenswerte Auswirkung auf die Ausbeute und die Reaktionszeiten.

Schema 3-23: Synthese der Chalkone **28**

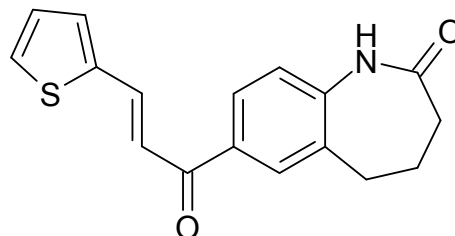


Alle im Rahmen der Arbeit synthetisierten 7-[(2*E*)-3-Phenyl-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-one **28** sind in Tabelle 3-8 aufgelistet.

Tabelle 3-8: synthetisierte 7-[(2*E*)-3-Phenyl-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-one **28**



**28a-i**



**28j**

	<b>R<sup>1</sup></b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>R<sup>3</sup></b>
<b>28a</b>	H	H	H
<b>28b</b>	H	H	Cl
<b>28c</b>	H	H	Br
<b>28d</b>	H	H	CH <sub>3</sub>
<b>28e</b>	H	H	OCH <sub>3</sub>
<b>28f</b>	H	Cl	H
<b>28g</b>	H	OCH <sub>3</sub>	H
<b>28h</b>	OCH <sub>3</sub>	H	H
<b>28i</b>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
<b>28j</b>	siehe oben		

Aufgrund der Doppelbindung in den Molekülen ist das Vorliegen sowohl einer E- als auch einer Z-Form der dargestellten Chalkone denkbar. Die Kopplungskonstanten im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum liegen für die Verbindungen **28a-j** jeweils zwischen 15.3 und 15.8 Hz, was auf das Vorliegen der E-Form schließen lässt.

Obwohl im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum jeweils nur ein Signalsatz für ein Konfigurationsisomer sichtbar war, wurden bei den HPLC-Rein-

heitsmessungen teilweise zwei Peaks detektiert. Da die vorhandenen  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren nur die erwarteten Signale mit passender Intensität zeigten und richtige Elementaranalysen für die Verbindungen vorlagen, konnten von Beginn an in der Probe vorhandene Verunreinigungen ausgeschlossen werden. Folglich kann es sich bei einem der beiden detektierten Peaks entweder um ein Zersetzungsprodukt oder um das zweite, zu Beginn nicht vorliegende Konfigurationsisomer handeln. Zur Klärung des Sachverhalts wurden an der HPLC zwei Testreihen (Methoden A und B) mit Chalkon **28h** vermessen:

A: Verbindung **28h** wurde in DMSO gelöst und sowohl während der Herstellung als auch zwischen den Messungen dem Tageslicht ausgesetzt (24 °C, keine direkte Sonneneinstrahlung).

B: Verbindung **28h** wurde in DMSO gelöst und sowohl während der Herstellung als auch während und zwischen den Messungen vor dem Tageslicht geschützt (24 °C).

Bei Methode A wurde bei der ersten Messung direkt nach Herstellung der Probelösung nur ein Peak mit einer Peakfläche von 99.7% (vermessen bei 254 nm) detektiert. Im weiteren Verlauf der Testreihe sank die Fläche dieses Peaks bis auf ca. 20%, da ein zweiter Peak im Chromatogramm erschien, dessen Peakfläche antiproportional zunahm. Die Summe der Peakflächen bei jeder Messung ergab jeweils die bei der ersten Messung festgestellte Peakfläche von ca. 99%. Nach 1.5-2 h stellte sich ein Gleichgewicht zwischen den Peaks ein. Die Peakfläche des ursprünglichen Peaks lag bei ca. 20%, die des neu hinzugekommenen Peaks bei ca. 79-80%. (Tabelle 3-9)

Tabelle 3-9: Testreihe nach Methode A

Messzeitpunkt	Peakfläche [%] bei 254/280 nm	Peakfläche [%] bei 254/280 nm
0 h	99.7/99.5	-
0.5 h	46.3/45.5	53.5/54.0
1.0 h	24.8/24.5	75.0/74.9
1.5 h	21.0/20.6	78.6/78.6
2.0 h	19.9/19.6	79.6/79.6
2.5 h	19.6/19.3	79.9/79.9
3.0 h	19.7/19.3	79.8/79.8
3.5 h	21.3/21.0	78.2/78.1
24.0 h	21.0/20.6	78.5/78.2
48.0 h	20.7/20.4	78.6/78.0

Probe: 1 mg Chalkon **28h** wird in 500 µl DMSO gelöst. Nach Filtrieren der Lösung werden 100 µl abgenommen und mit 250 µl DMSO ergänzt.

Die Probe wurde zwischen den Messungen auf die Laborbank gestellt (Temperatur: 24 °C, keine direkte Sonneneinstrahlung).

Fließmittel für die HPLC: ACN:H<sub>2</sub>O 50:50.

Die Messreihe nach Methode B hingegen zeigte bei allen Messungen nur einen Peak mit einer Peakfläche von etwa 99%. (Tabelle 3-10)

Die Ergebnisse konnten durch eine zweite Messreihe mit Chalkon **28a** bestätigt werden.

Tabelle 3-10: Testreihe nach Methode B

Messzeitpunkt	Peakfläche [%] bei 254/280 nm	Peakfläche [%] bei 254/280 nm
0 h	99.7/99.5	-
0.5 h	99.6/99.4	-
1.0 h	99.6/99.4	-
1.5 h	99.6/99.4	-
2.0 h	99.0/99.0	-
2.5 h	98.6/99.0	-
3.0 h	99.1/98.9	-
3.5 h	99.3/99.0	-
24.0 h	99.2/98.9	-
48.0 h	99.1/98.9	-

Probe: 1 mg Chalkon **28h** wird in 500 µl DMSO gelöst. Nach Filtrieren der Lösung werden 100 µl abgenommen und mit 250 µl DMSO ergänzt.

Die Probe wurde während der Herstellung durch Alu-Folie vor dem Einfluss von Tageslicht geschützt. Zwischen den Messungen verblieb die Probe im Sampler, wodurch kein Licht an die Probe gelangen konnte (Temperatur: 24 °C).

Fließmittel für die HPLC: ACN:H<sub>2</sub>O 50:50.

Aus den beiden Testreihen lässt sich eine Abhängigkeit der in Lösung ablaufenden Reaktion vom Lichteinfluss ableiten. Um die Verbindung zu charakterisieren, wurde eine größere Menge an Chalkon **28h** in DMSO gelöst und einige Stunden dem Tageslicht ausgesetzt. Eine Überprüfung per HPLC ergab das erwartete Gemisch. Der aus dem Ansatz isolierte Feststoff wurde mittels C,H,N-Analyse überprüft. Die prozentuale Zusammensetzung entsprach der des Chalkons. Daher ist anzunehmen, dass es in der Lösung zu einer teilweisen Umwandlung der zu Beginn vorliegenden E- in die Z-Form mit anschließender Gleichgewichtseinstellung kommt.

Das Phänomen der Isomerisierung von Chalkonen unter Lichteinfluss konnte durch Literaturdaten bestätigt werden. Iwata et al.<sup>134</sup> beschreiben Chalkone, die in methanolischer Lösung in Gegenwart von Tageslicht von der E- in die Z-Form transformieren. Die Isomerisierungstendenz wird durch die Art und Position der Substituenten an den Phenylresten der Chalkone beeinflusst. Lutz et al.<sup>135</sup> berichten von einer E-/Z-Gleichgewichtseinstellung von Chalkonen in Aceton, Isooctan und n-Pentan.

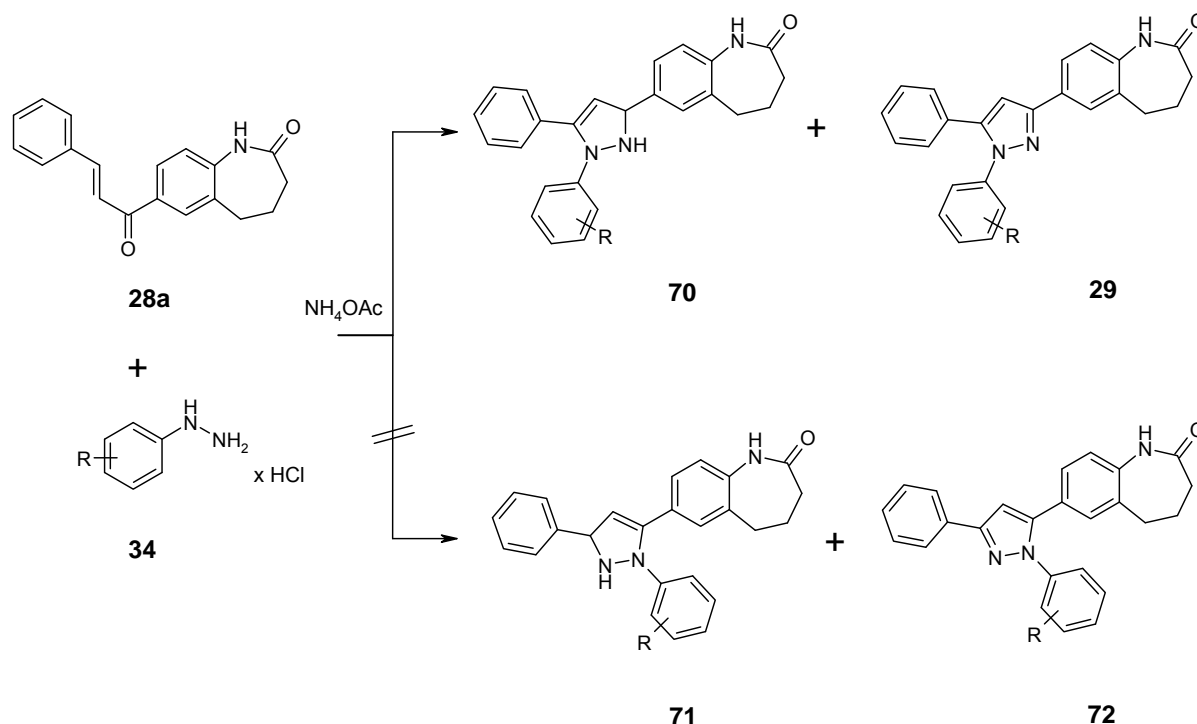
### **3.12 Synthese der 7-(1,5-Diphenyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-one**

Neben den in Kapitel 3.8 beschriebenen 2,3-disubstituierten Pyrazolen **25** wurde die Synthese der 2,3,5-trisubstituierten Pyrazole **29** ausgehend von den Chalkonen **28** angestrebt.

Eine Übertragung der Reaktionsbedingungen der Synthese der Pyrazole **25** ausgehend vom Enaminon **38** war nicht zufriedenstellend. Erhitzt man ein Gemisch aus Chalkon **28**, Phenylhydrazin-Derivat **34** und Ammoniumacetat in Eisessig im Kolben zum Reflux oder in der Synthesemikrowelle (150 W, 140 °C, Maximaldruck: 200 Psi), so wird ein Gemisch aus Pyrazolin **69** und Pyrazol **29** isoliert. Weiteres Erwärmen führt nicht zu einer vollständigen Umsetzung. (Schema 3-24)

In Anlehnung an Huang et al.<sup>136</sup> wurden ein Chalkon **28** und ein Phenylhydrazin-Derivat **34** in DMSO bei 80 °C unter Luftzufuhr gerührt. Es konnte ebenfalls nur ein Gemisch aus Pyrazolin und Pyrazol gewonnen werden. (Schema 3-24)

### Schema 3-24: Pyrazol-Synthese



Methode A: AcOH, Reflux

Methode B: AcOH, Mikrowelle: 150 W, 140 °C

Methode C: DMSO, 80 °C, Luftzufuhr

Da eine Eintopfreaktion der Edukte **28** und **34** schwer umzusetzen war, wurde eine Optimierung der Reaktionsbedingungen vorgenommen, die zu einer möglichst großen Ausbeute an Pyrazolin bzw. Pyrazolin-/Pyrazol-Gemisch führen sollte. In einem weiteren Schritt sollte dann die vollständige Oxidation zum Pyrazol erfolgen. Die besten Ausbeuten erbrachte das Mikrowellen-induzierte Verfahren, in dem die Edukte in Eisessig bei 150 W und 140 °C umgesetzt werden. Das isolierte Pyrazolin bzw. Pyrazolin-/Pyrazol-Gemisch wurde ohne Reinigung für die Oxidation zum Pyrazol eingesetzt.

In der Literatur wird eine Vielzahl an Möglichkeiten bzw. Reagenzien für eine oxidative Aromatisierung von Pyrazolinen zu Pyrazolen aufgeführt. Die von Huang et al.<sup>136</sup> berichtete Verwendung von Mangan-(IV)oxid (Braunstein) und 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-*p*-benzoquinon (DDQ) wird auch

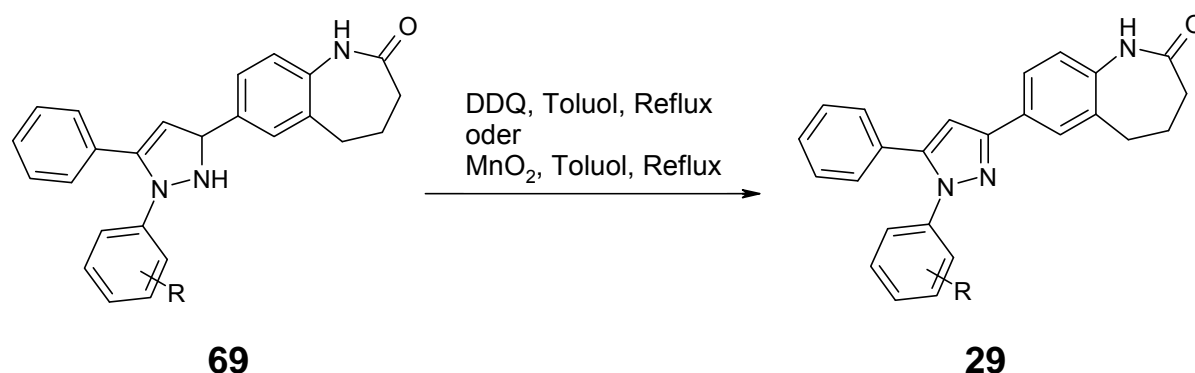
in diversen weiteren Literaturstellen zitiert.<sup>137-140</sup> Zu den möglichen Oxidationsmitteln gehören darüber hinaus beispielsweise *N*-Bromsuccinimid (NBS)<sup>141</sup>, Chloranil<sup>142</sup>, Quecksilberoxid<sup>143</sup>, Quecksilberacetat<sup>143, 144</sup> und Bleitetraacetat<sup>144</sup>.

Als Oxidationsmittel für die angestrebte Reaktion der Pyrazoline **69** zu den Pyrazolen **29** wurde zunächst DDQ untersucht.

Zu einer Suspension aus **69** in Toluol wurde ein Überschuß an DDQ gegeben und der Ansatz zum Rückfluss erhitzt (Schema 3-25). Nach ca. 3 h hatte eine vollständige Umsetzung zum Pyrazol stattgefunden. Bei der Aufarbeitung gestaltete sich die Entfernung des überschüssigen DDQ als aufwendig.

Die vorgestellten Reaktionsbedingungen führen zu dem gewünschten Produkt, sind jedoch mit einem hohen zeitlichen Aufwand, nicht zufriedenstellenden Reinheiten der Substanz und geringen Ausbeuten verbunden.

Schema 3-25: Oxidation der Pyrazoline **69** zu den Pyrazolen **29**



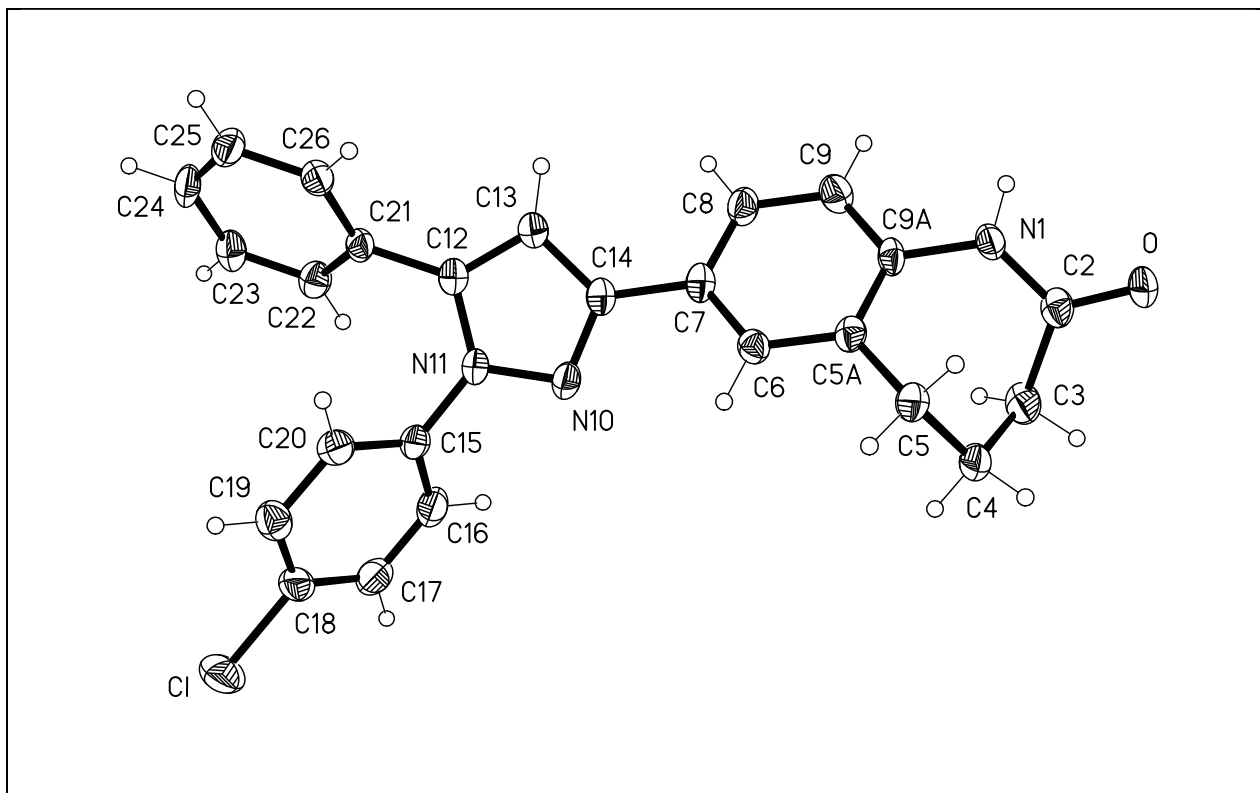
Als weiteres Oxidationsmittel wurde Mangan-(IV)oxid getestet. Erhitzen eines Pyrazolins mit einem Überschuss an Braunstein in Dichlormethan ergab keine vollständige Umsetzung. Ein Austausch des Lösungsmittels Dichlormethan gegen getrocknetes Toluol führte hingegen zur



vollständigen Umsetzung. Der überschüssige Braunstein konnte durch einfaches Filtrieren durch Celite<sup>®</sup> abgetrennt werden. Die Ausbeuten sind bei diesen Reaktionsbedingungen ebenfalls gering, die Reinheiten sind jedoch höher als bei der Verwendung von DDQ als Oxidationsmittel.

Theoretisch ist bei der Reaktion von Chalkonen mit Phenylhydrazinen die Entstehung von zwei regioisomeren Produkten denkbar (Schema 3-25). Anhand der <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren sowie der HPLC-Chromatogramme lässt sich zeigen, dass nur eines der postulierten regioisomeren Pyrazole entstanden ist. Den Strukturbeweis erbrachte eine Röntgenkristallstrukturanalyse des Produkts aus der Reaktion von **28a** mit **34e**. (Abbildung 3-6) Die Struktur der Verbindungen **29a-d** sowie **29f** wurde aufgrund der sehr ähnlichen spektroskopischen Daten, insbesondere der Verschiebung der Protonen im aromatischen Bereich des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums zugewiesen.

Abbildung 3-6: Röntgenkristallstruktur von Verbindung **29e**\*

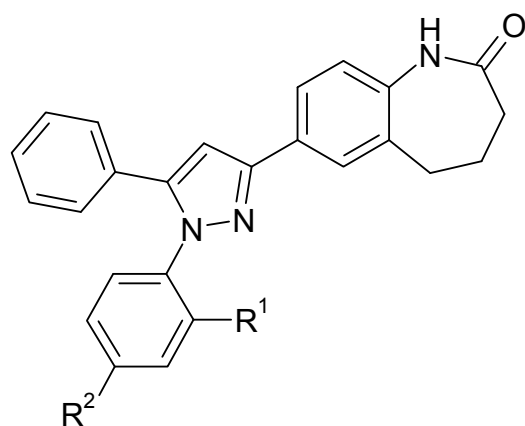


\* Die kristallographische Nummerierung entspricht nicht der IUPAC-Nomenklatur.

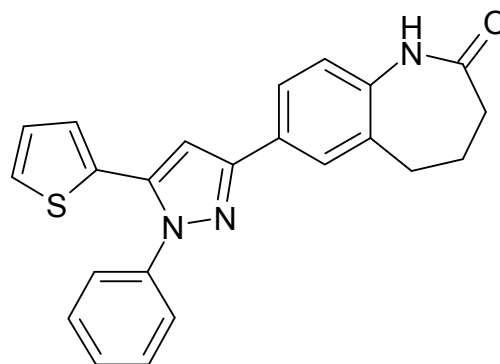
Die identifizierte Struktur entspricht den in der Literatur beschriebenen Isomeren, die bei Umsetzungen von Chalkonen und Phenylhydrazinen resultieren.<sup>136, 138, 145</sup>

Für die in Tabelle 3-11 aufgelisteten 7-(1,5-Diphenyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-one **29** wurden folgende Reaktionsbedingungen gewählt: Darstellung des Pyrazolin-/Pyrazol-Gemisches aus Chalkon und Phenylhydrazin in Eisessig unter Mikrowellenbedingungen (150 W, 150 °C) und anschließende Umsetzung zum Pyrazol in Toluol unter Braunsteinzugabe, ohne vorherige Reinigung des Pyrazolin-/Pyrazol-Gemisches.

Tabelle 3-11: synthetisierte 7-(1,5-Diphenyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-one **29**



**29a-e**



**29f**

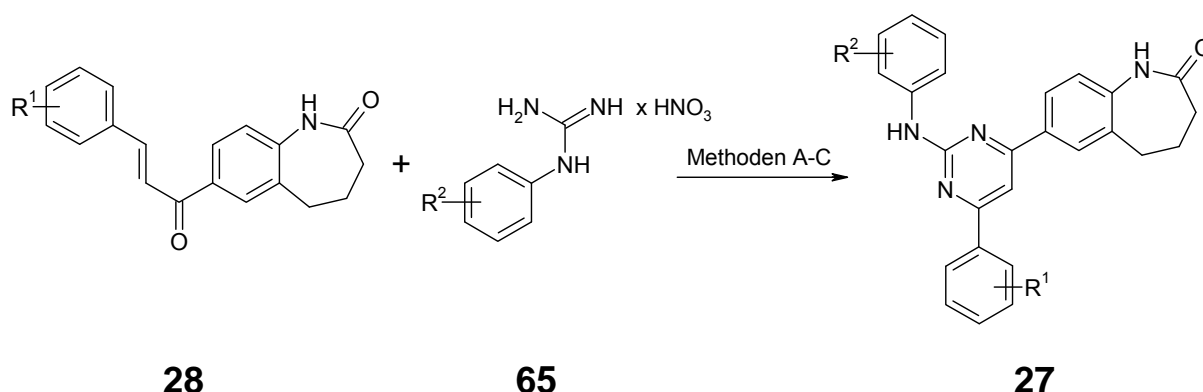
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>29a</b>	H	H
<b>29b</b>	H	CH <sub>3</sub>
<b>29c</b>	H	OCH <sub>3</sub>
<b>29d</b>	H	Br
<b>29e</b>	Cl	H
<b>29f</b>	siehe oben	

### 3.13 Synthese der 7-(2-Anilino-6-phenyl-4-pyrimidinyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-one

Neben den in Kapitel 3.9 beschriebenen 2,4-disubstituierten Anilinopyrimidinen **26** war die Synthese von 2,4,6-trisubstituierten Anilinopyrimidinen **27** angestrebt. Die Darstellung sollte ausgehend von den Chalkonen **28** erfolgen. Eine Übertragung der Reaktionsbedingungen der 2,4-disubstituierten Anilinopyrimidine **26** auf die Stoffklasse **27** war erfolgreich.

Die im Rahmen der Arbeit synthetisierten Anilinopyrimidine **27** wurden so nach drei verschiedenen Methoden hergestellt, die sich in der Art des Lösungsmittels und des Verfahrens unterscheiden. Die Chalkone **28** wurden mit *N*-Phenylguanidiniumnitraten **65** in 2-Propanol oder DMF in Gegenwart von Natriumhydroxid entweder konventionell im Kolben zum Reflux erhitzt oder in der Mikrowelle in einem geschlossenen Reaktionsgefäß zur Reaktion gebracht. (Schema 3-26)

Schema 3-26: Darstellung der 2,4,6-trisubstituierten Anilinopyrimidine **27**



Methode A: 2-Propanol, NaOH, Reflux

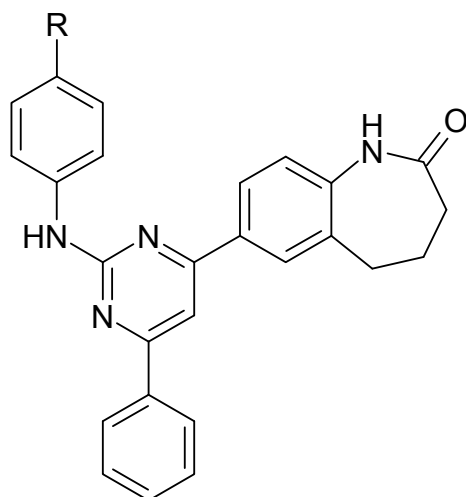
Methode B: DMF, NaOH, Reflux

Methode C: DMF, NaOH, Mikrowelle: 150 W, 175 °C

Ein Vergleich der Synthesen der 2,4-disubstituierten Anilinopyrimidine **26** mit denen der 2,4,6-trisubstituierten Anilinopyrimidine **27** zeigt, dass die Reaktionszeiten für die Anilinopyrimidine ausgehend von Chalkonen größtenteils verkürzt sind. Teilweise wird jedoch keine vollständige Reaktion erreicht und die Zahl der gebildeten Nebenprodukte ist erhöht. Dies erschwerte die Reinigung der Verbindungen und führte zu geringeren Ausbeuten.

Tabelle 3-12 gibt eine Übersicht über die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten 7-(2-Anilino-6-phenyl-4-pyrimidinyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-one **27**.

Tabelle 3-12: synthetisierte 7-(2-Anilino-6-phenyl-4-pyrimidinyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-one **27**



**27a-f**

	R
<b>27a</b>	H
<b>27b</b>	CH <sub>3</sub>
<b>27c</b>	OCH <sub>3</sub>
<b>27d</b>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
<b>27e</b>	Br
<b>27f</b>	NO <sub>2</sub>

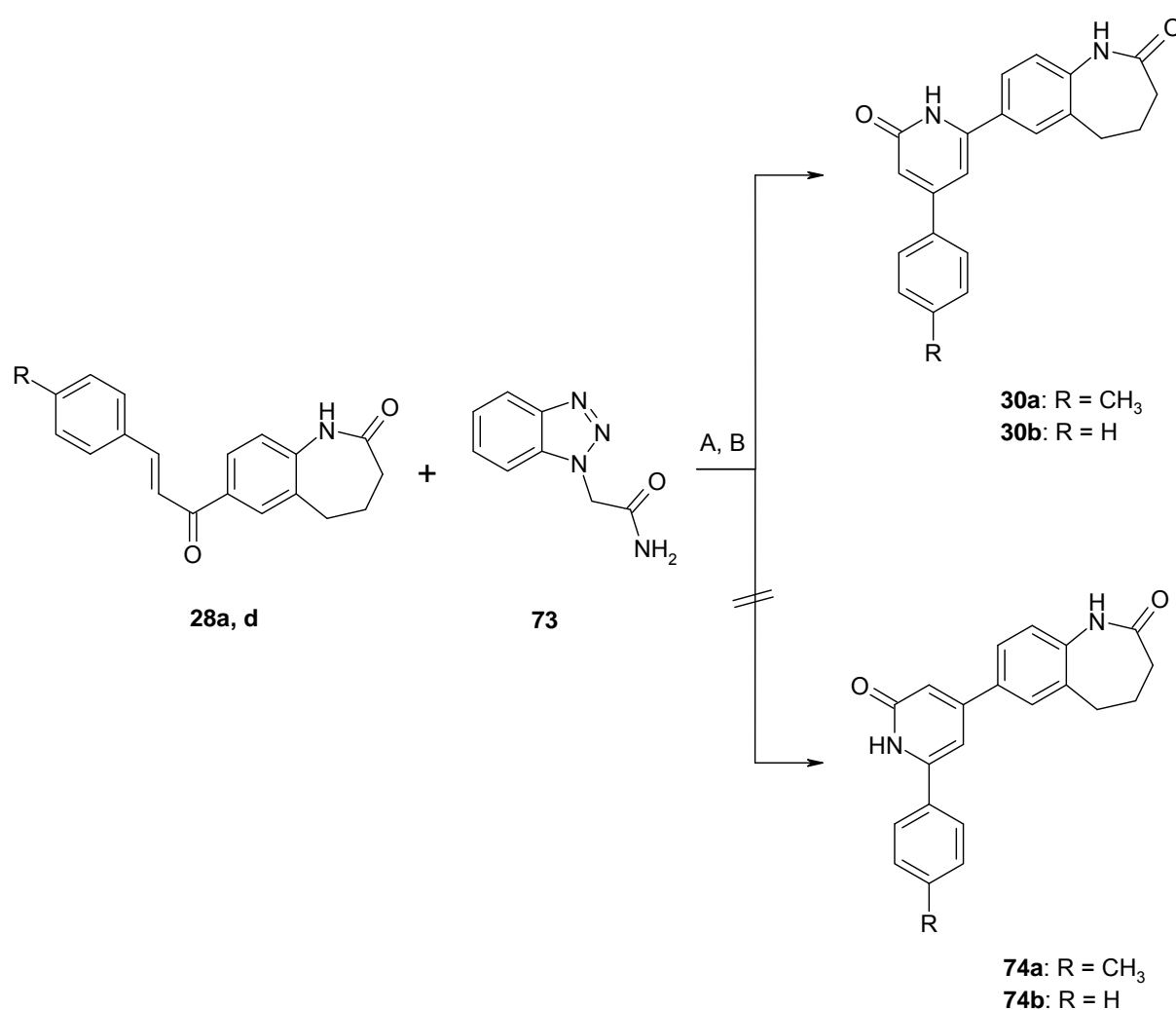
### 3.14 Synthese der 7-(6-Oxo-4-phenyl-1,6-dihydro-2-pyridinyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-one

Für die Synthese der Verbindungsklasse der Pyridone ausgehend von Chalkonen sind verschiedene Methoden literaturbekannt. So kann der Ringschluss zum Pyridon beispielsweise mit Benzotriazolylacetamid, *N*-(2-Carbamoylmethyl)pyridiniumylid oder Acetamidoacetamid erfolgen.<sup>146, 147</sup>

Die Darstellung der angestrebten Pyridone **30a** (R = CH<sub>3</sub>) und **30b** (R = H) erfolgte in Anlehnung an eine von Wang et al.<sup>146, 148</sup> veröffentlichte Methode. Das Chalkon **28a** oder **28d**, Benzotriazolylacetamid **73** und

Natriumhydroxid werden unter Rühren in Ethanol zum Reflux erhitzt. Die Grundbedingungen (gleiche Verhältnisse an Edukten, Natriumhydroxid und Ethanol) ließen sich erfolgreich auf ein Mikrowellen-induziertes Verfahren übertragen. (Schema 3-27)

Schema 3-27:    Synthese der Pyridone **30a** und **30b**



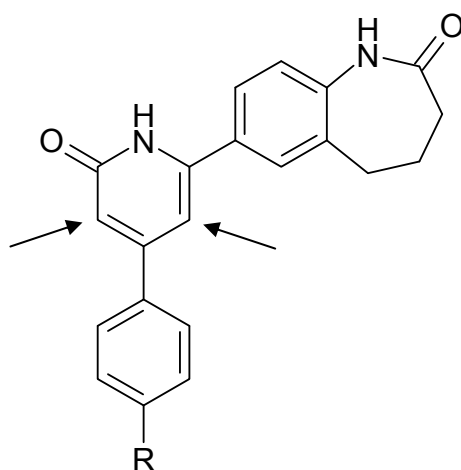
Methode A: EtOH, NaOH, Reflux

Methode B: EtOH, NaOH, Mikrowelle: 150 W, 100 °C

Um die Nebenproduktbildung zu verringern, wurde eine Änderung sowohl des Lösungsmittels als auch der Basen untersucht. Statt Ethanol wurde DMF eingesetzt und die Base wurde gegen Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat ausgetauscht. Alle Reaktionsbedingungen führten zur

Bildung des Produkts **30**. Die Nebenproduktbildung konnte jedoch nicht reduziert werden. Aufgrund der Bildung von Nebenprodukten und der verlustreichen Reinigungsschritte konnten **30a** und **30b** nur in sehr geringen Ausbeuten (9% bzw. 14.5%) gewonnen werden.

Die  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der Verbindungen **30** weisen die geforderte Zahl an Protonen sowie die erwarteten Signalintensitäten auf. Die Signalaufspaltung für die Protonen am Pyridonring ist im Vergleich zu Literaturdaten „ungewöhnlich“.

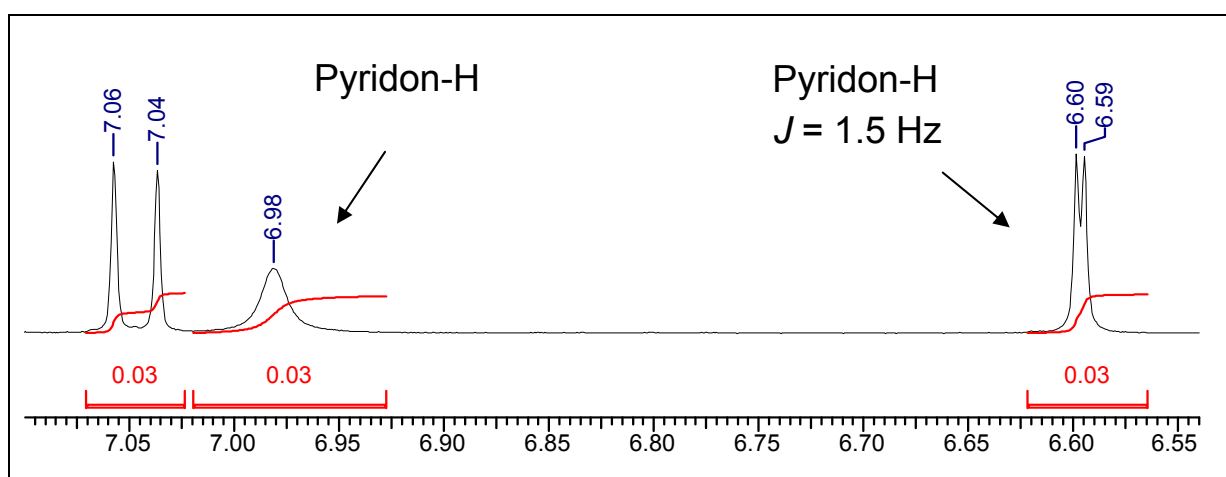


**30**

Wang et al.<sup>146</sup> beispielsweise geben für die Protonen der Pyridon-Teilstruktur entweder zwei Dubletts mit einer Kopplungskonstanten zwischen 1.1 und 1.5 Hz oder zwei Singulets an. Über die Breite der Singulets wird keine Aussage getroffen. Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **30a** wurden für die beiden Protonen unterschiedliche Signale gefunden: ein Dublett mit einer Kopplungskonstanten von 1.5 Hz und ein kleines, breites Singulett, das auf ein Proton, gebunden an ein Heteroatom (NH oder OH) schließen lassen könnte (Abbildung 3-7). Diese Vermutung konnte jedoch durch einen H-/D-Tausch widerlegt werden. Das Singulett war nach Zugabe von  $\text{D}_2\text{O}$  weiterhin im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum sichtbar. Demzufolge muss es sich um ein an ein C-Atom

(-CH=C) gebundenes Proton handeln. Der Bereich der chemischen Verschiebung der beiden Protonen stimmt mit den in der Literatur angegebenen Daten überein. Mittels hochauflösender Massenspektrometrie konnten die berechneten exakten Massen von **30a** und **30b** bestätigt werden.

Abbildung 3-7: Ausschnitt aus dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **30a** zur Darstellung der Protonen am Pyridon-Ring

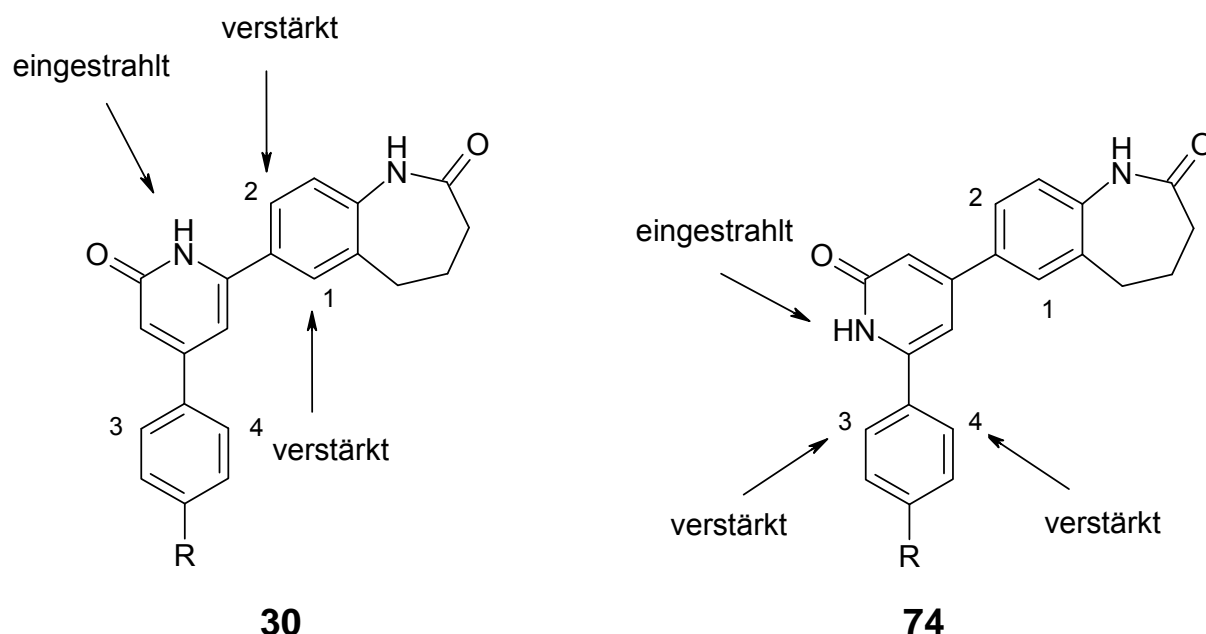


Lösungsmittel:  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , 400 MHz, interner Standard: Tetramethylsilan.

Bei der Umsetzung von Chalkonen mit 2-(1*H*-1,2,3-Benzotriazol-1-yl)acetamid (**73**) sind gemäß Schema 3-27 zwei verschiedene Pyridone als Produkte denkbar. Das Vorliegen des Isomers **30** konnte mit Hilfe eines NOE-Experiments geklärt werden. Hierbei wird auf das NH des Pyridon-Rings eingestrahlt, was bei den Verbindungen **30** und **74** zu einer Verstärkung unterschiedlicher Signale führt: Bei Isomer **30** sollte eine Verstärkung des Dubletts in Position 1 und des Dublett von Dubletts in Position 2 erfolgen; bei **74** hingegen wären die Protonen des AA'XX'-Systems in den Positionen 3 und 4 betroffen. (Abbildung 3-8).



**Abbildung 3-8:** Angabe der erwarteten, verstärkten Signale bei einem NOE-Experiment zur Unterscheidung von **30** und **74**



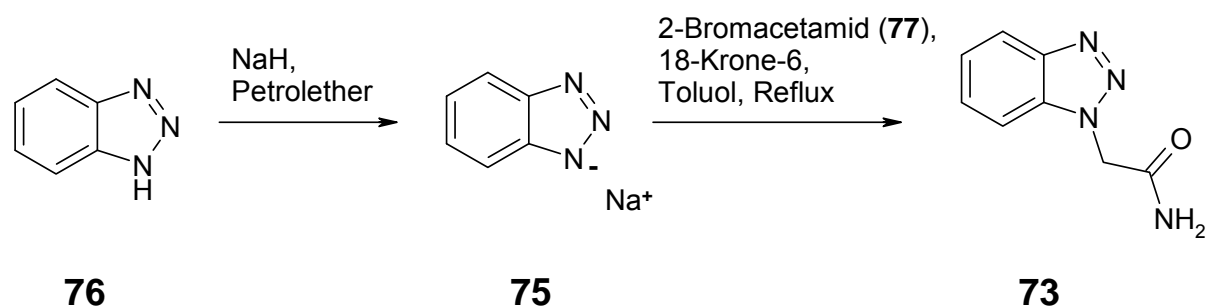
Eine Auswertung des NMR-Spektrums ergab eine Verstärkung des Dubletts in Position 1 und des Dublett von Dubletts in Position 2. Dies deutet auf das Vorliegen des Isomers **30** hin. Die Struktur **30** stimmt mit der Konstitution der von Katritzky<sup>147</sup> und Wang<sup>148</sup> beschriebenen Pyridone überein, die regioselektiv durch Umsetzung von Chalkonen mit Benzotriazolylacetamid erhalten wurden.

### 3.15 Synthese des 2-(1H-1,2,3-Benzotriazol-1-yl)acetamids

Das für die Synthese der Pyridone **30** benötigte 2-(1H-1,2,3-Benzotriazol-1-yl)acetamid (**73**) wurde nach einer von Katritzky et al.<sup>147</sup> beschriebenen Methode gemäß Schema 3-28 hergestellt. Zunächst wird dafür Natriumbenzotriazol (**75**) durch Umsetzung von Benzotriazol (**76**) und Natriumhydrid gewonnen. Im Anschluss kann **75** mit 2-Brom-

acetamid (**77**) in Toluol in Gegenwart von 18-Krone-6 zur Zielstruktur **73** umgesetzt werden.

Schema 3-28: Darstellung des 2-(1*H*-1,2,3-Benzotriazol-1-yl)acetamids (**73**)



### 3.16 Synthese des 2-Amino-6-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1-benzazepin-7-yl)-4-phenylnicotinonitrils

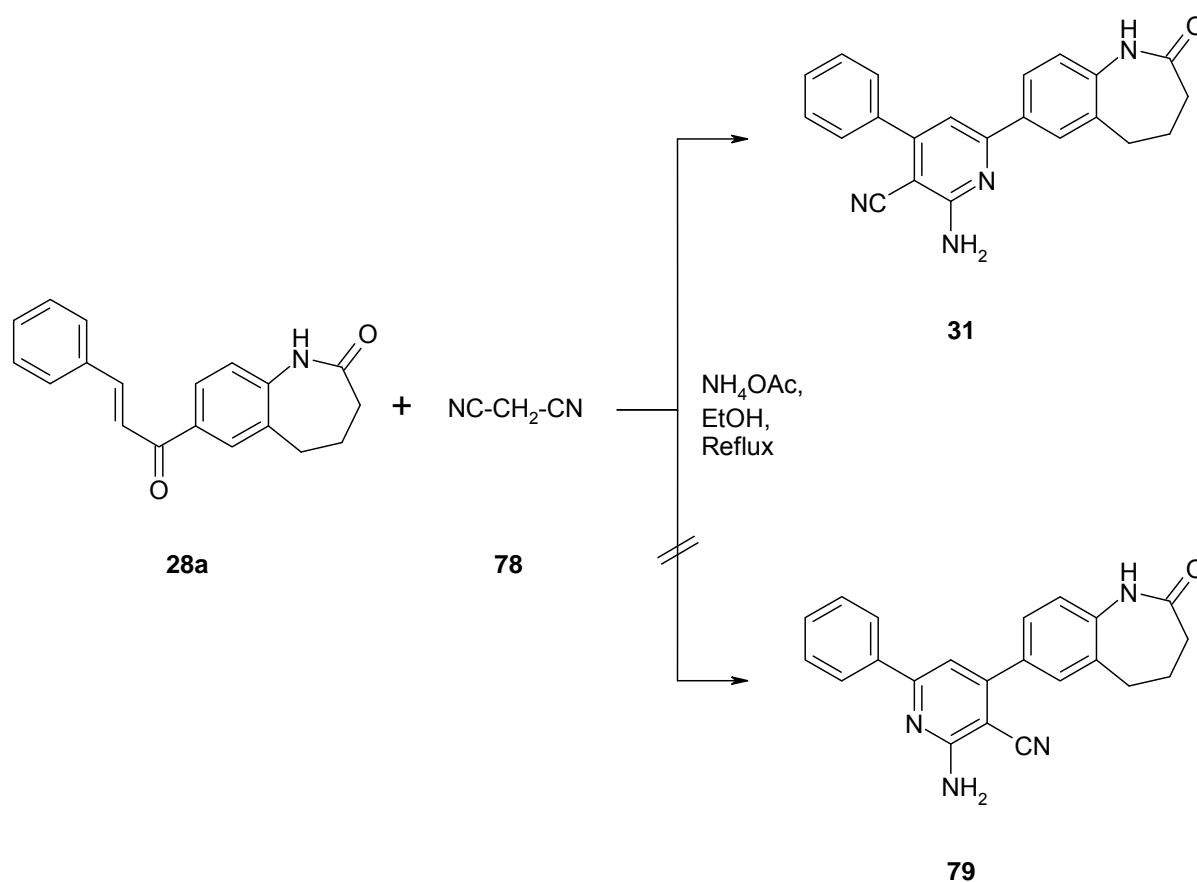
Die Synthese der Aminocyanopyridine ausgehend von Chalkonen kann nach verschiedenen Methoden erfolgen. So können die Chalkone unter variablen Reaktionsbedingungen mit Malonsäuredinitril zu den gewünschten Produkten umgesetzt werden. Hierbei wird häufig Ethanol als Lösungsmittel eingesetzt, wobei unterschiedliche Überschussverhältnisse an Ammoniumacetat zugegeben werden. Eine Schmelze von Chalkon, Malonsäuredinitril und Ammoniumacetat ist ebenfalls möglich. Abdel-Latif<sup>149</sup> beschreibt eine Eintopfsynthese für Aminocyanopyridine, bei denen die Chalkone erst in situ gebildet werden und damit eine Reaktionsstufe eingespart wird.

In Anlehnung an Verma et al.<sup>150</sup> wurde zunächst das Chalkon **28a** mit Malonsäuredinitril (**78**) in Gegenwart von Ammoniumacetat in Ethanol zum Rückfluss erhitzt (Schema 3-29). Von den zwei dünn-

schichtchromatographisch nachweisbaren Produkten fällt beim Abkühlen nur eine Verbindung aus.

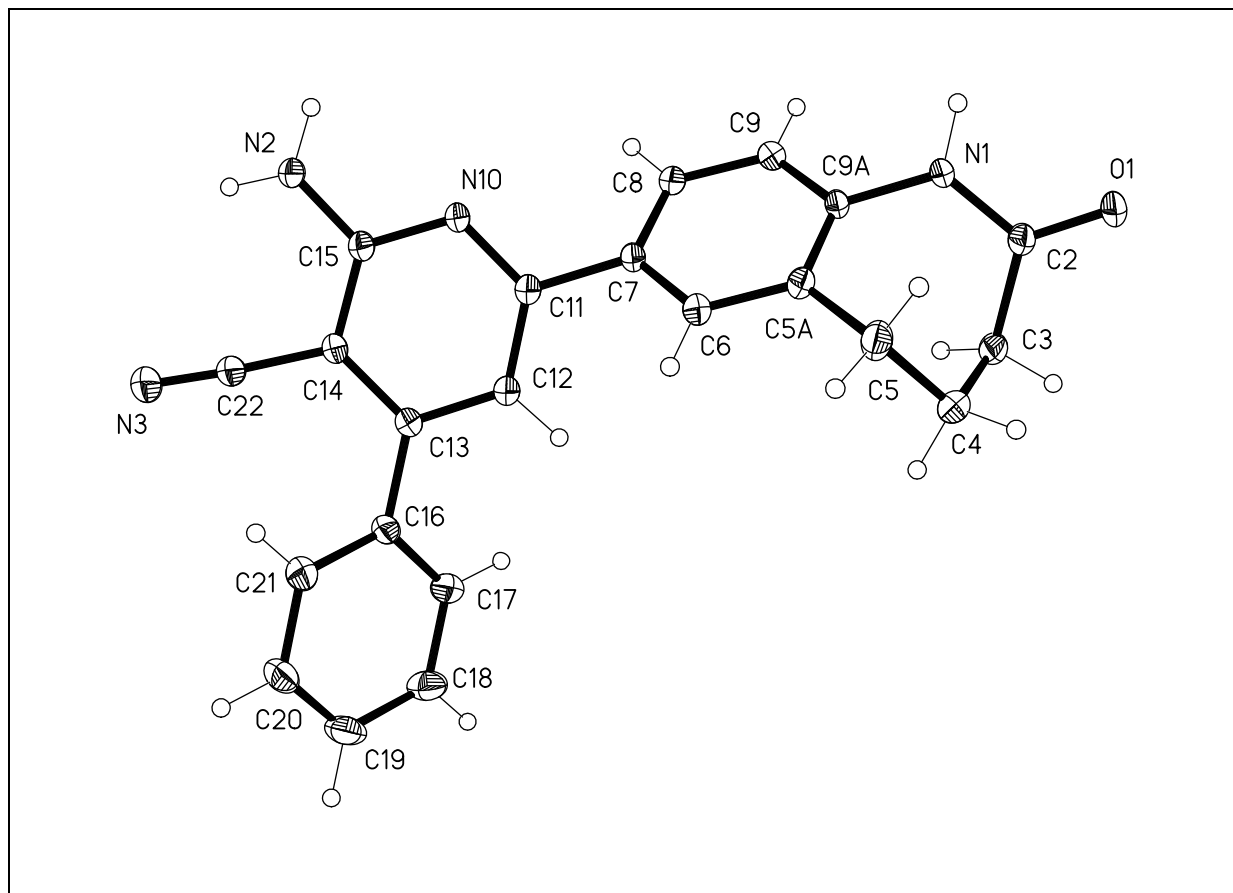
Eine Schmelze von Chalkon **28a**, Malonsäuredinitril (**78**) und Ammoniumacetat bei 145 °C führte zur Entstehung mehrerer Produkte.

Schema 3-29:    Synthese des Aminocyanopyridins **31**



Für die vorgestellte Reaktion sind theoretisch zwei Reaktionsmechanismen und damit zwei Konstitutionsisomere als Produkte denkbar. Anhand des  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums und des HPLC-Chromatogramms ist erkennbar, dass nur eines der postulierten Isomere isoliert wurde. Ein eindeutiger Strukturbeweis ließ sich mittels einer Röntgenkristallstruktur von **31** erbringen. (Abbildung 3-9)

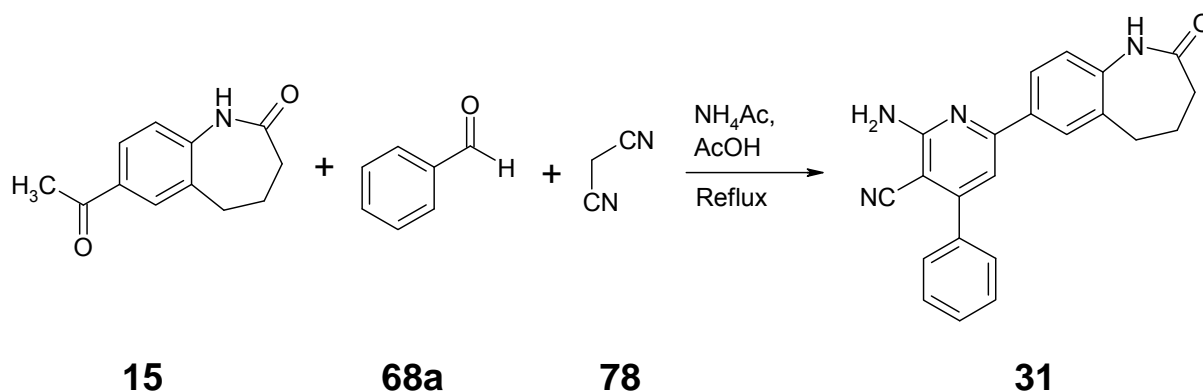
Abbildung 3-9: Röntgenkristallstruktur von Verbindung **31**\*



\* Die kristallographische Nummerierung entspricht nicht der IUPAC-Nomenklatur.

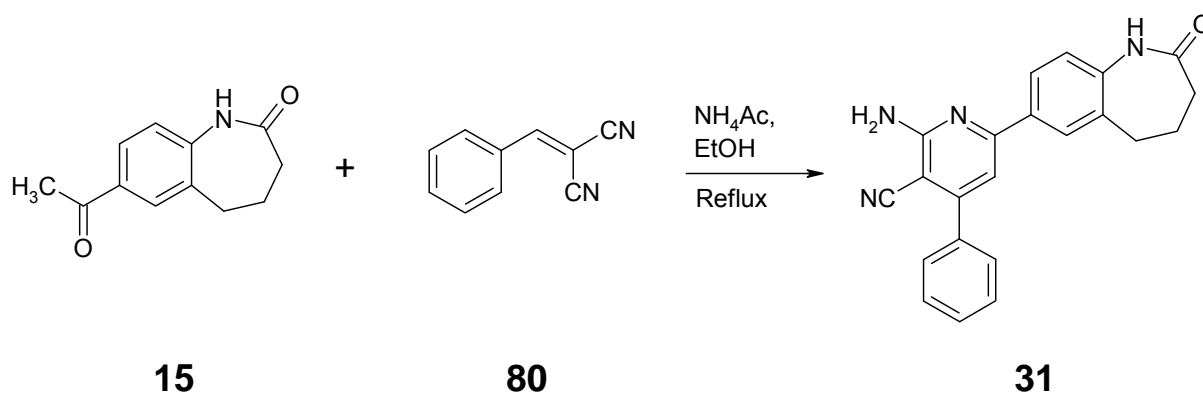
Des Weiteren wurde versucht, das Aminocyanopyridin **31** in einer Eintopfsynthese in Anlehnung an eine Vorschrift von Abdel-Latif et al.<sup>149</sup> zu synthetisieren. Bei dieser Methode werden das Keton **15**, Benzaldehyd (**68a**), Malonsäuredinitril (**78**) und Ammoniumacetat in Ethanol zum Rückfluss erhitzt (Schema 3-30). Die Umsetzung zum Produkt **31** fand nur unvollständig statt.

Schema 3-30: Eintopfreaktion zur Darstellung des Pyridons **31**



Die Darstellung von **31** durch eine Reaktion von **15** mit Benzylidenmalonitril (**80**), dem Reaktionsprodukt von Benzaldehyd (**68a**) und Malonsäuredinitril (**78**), in Gegenwart von Ethanol in der Synthesemikrowelle war ebenfalls nicht Ziel führend (Schema 3-31).

Schema 3-31: angestrebte Darstellung von **31** durch Reaktion von Keton **15** mit Benzylidenmalonitril (**80**)



## **4 Biologische Aktivität**

### **4.1 Proteinkinase-inhibitorische Aktivität**

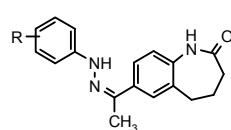
Eine breite Auswahl der im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen wurde auf ihre Proteinkinase-inhibitorische Aktivität untersucht. Die Testungen erfolgten durch die Firma ProQinase/KTB Tumorforschungs GmbH, Freiburg ([www.proqinase.com](http://www.proqinase.com)).

In einem ersten Screening wurden für alle Testsubstanzen die Restaktivitäten [%] an ausgewählten tumorrelevanten Proteinkinasen bestimmt. Von Verbindungen, die an mindestens einer der überprüften Kinasen eine Hemmung  $\geq 40\%$  (Restaktivität  $\leq 60\%$ ) bewirkten, wurden in einer weiteren Testung  $IC_{50}$ -Werte ermittelt. Unter den getesteten Kinasen für eine Substanz befindet sich immer der Insulin-Rezeptor (INS-R). Da der Insulin-Rezeptor eine essentielle Kinase des Stoffwechsels darstellt, sollte er möglichst nicht gehemmt werden. Angaben zur Durchführung des Screenings und Erläuterungen zu den verwendeten Begriffen finden sich in Kapitel 7.3.1.

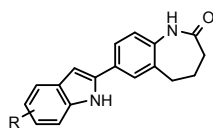
Für alle Testsubstanzen wurden Inhibitionsprofile an 16 bzw. 24 Proteinkinasen erstellt, die in den Tabellen 7-18 bis 7-24 (Kapitel 7.3.1) wiedergegeben sind. Eine Übersicht über die verwendeten Kinasen, die an unterschiedlichen Vorgängen der Tumorgenese wie Proliferation, Survival, Angiogenese und Metastasierung beteiligt sind, gibt Tabelle 7-17.

Die biologischen Testergebnisse werden im Folgenden geordnet nach Stoffklassen vorgestellt. Die betrachteten Verbindungsgruppen sind der Übersichtlichkeit halber in Abbildung 4-1 aufgeführt.

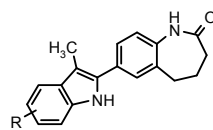
**Abbildung 4-1:** Testsubstanzen für die Proteinkinase-Assays



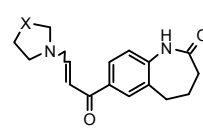
**19**



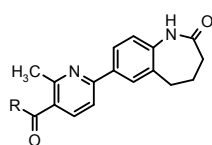
**20**



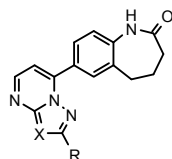
**21**



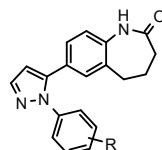
**22**



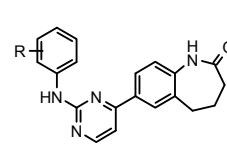
**23**



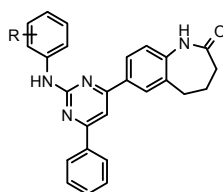
**24**



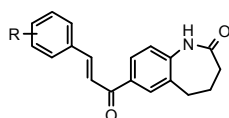
**25**



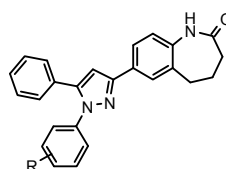
**26**



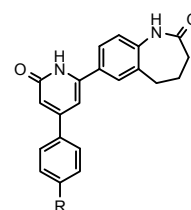
**27**



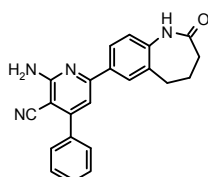
**28**



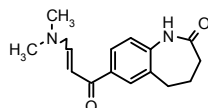
**29**



**30**



**31**



**38**

Von den acht getesteten Hydrazonen **19** verursachten drei Verbindungen eine schwache Hemmung jeweils einer Kinase (Restaktivitäten: **19a** VEGF-R2 75%, **19b** SRC 77%, **19h** SRC 77%). Aufgrund der geringen Hemmaktivitäten wurden keine IC<sub>50</sub>-Werte bestimmt.

Die Vertreter der Indole **20** weisen bis auf eine Ausnahme (**20e**) ebenfalls keine nennenswerte hemmende Potenz auf. Indol **20e** (5'-*tert*-

Butyl-Substituent) inhibiert mehrere Proteinkinasen. Bei den Enzymen Aurora A und B sowie PAK4 konnten Restaktivitäten von 46 bis 59% beobachtet werden. Ungünstigerweise liegt jedoch auch eine Hemmung des Insulin-Rezeptors (Restaktivität 59%) vor. Die im ersten Screening von **20e** aufgetretenen moderaten Hemmwirkungen konnten durch die nachfolgenden IC<sub>50</sub>-Wert-Bestimmungen nicht bestätigt werden.

Im Vergleich zu den Indolen **20** besitzen die sich durch eine zusätzliche Methylgruppe am Indolring unterscheidenden Indole **21** eine gesteigerte Hemmwirkung. Bis auf **21f** (7'-Br-Substituent) inhibieren alle sieben untersuchten Indole **21** im geringen Maße eine oder mehrere Kinasen. Die unerwünschte Inhibierung des Insulin-Rezeptors konnte jedoch auch hier teilweise beobachtet werden. Die für die Indole **21c**, **21d** und **21f** erhaltenen IC<sub>50</sub>-Werte liegen im millimolaren bis zweistellig mikromolaren Bereich.

Die Gruppen der Enaminon-Derivate **22** und der Pyridine **23** sowie das Enaminon **38** zeigen keine signifikante inhibitorische Aktivität. Die Restaktivitäten liegen zwischen 72 und 124%. Restaktivitäten über 100% lassen eine Enzyminduktion vermuten.

Von den stickstoffhaltigen Bicyclen **24a-c** wurde nur für Verbindung **24b** eine IC<sub>50</sub>-Wert-Bestimmung vorgenommen. Die ermittelten Werte waren jedoch nicht herausragend.

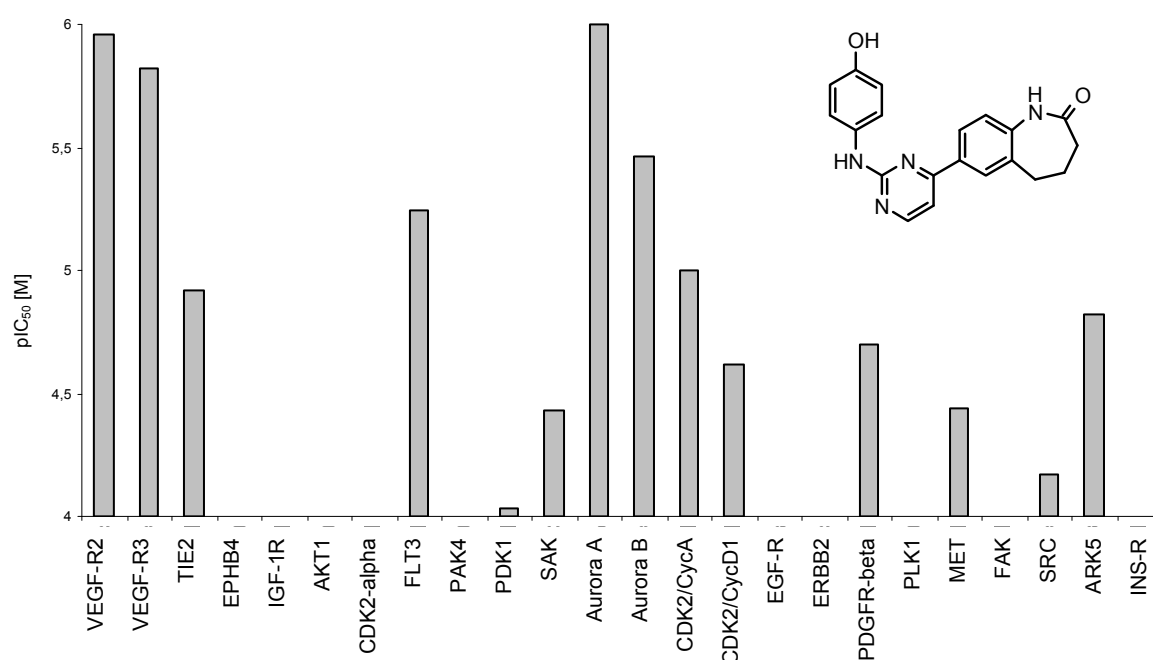
Nur einige Derivate der Pyrazole **25** weisen eine schwache Proteinkinase-hemmende Wirkung auf, so dass auf ein weiteres Screening zur Bestimmung der IC<sub>50</sub>-Werte verzichtet wurde.

Die 2-Anilinopyrimidine **26** erwiesen sich als eine sehr interessante, potente Stoffgruppe. Bis auf **26k** und **26q** üben alle Verbindungen eine starke Hemmung auf mehrere Kinasen aus. Bei den Anilinopyrimidinen **26a**, **26d** und **26o** konnten sogar Hemmaktivitäten von 81 bzw. 94%, 82 bzw. 85% und 92 bzw. 93% für VEGF-R3 bzw. VEGF-R2 beobachtet



werden. Für 13 der 16 getesteten Verbindungen wurden in einem zweiten Screening  $IC_{50}$ -Werte bestimmt, die die positiven Ergebnisse der Bestimmung der Restaktivitäten bestätigten. Als beste Anilinopyrimidine stellten sich **26e** (4''-OH-Substituent), **26m** (3''-OH-Substituent) und **26o** (3''-OH, 4''-OCH<sub>3</sub>-Substituenten) heraus. **26e** hemmt die Kinase Aurora A mit einem  $IC_{50}$ -Wert von 0.99  $\mu$ M. Darüber hinaus werden die Kinasen Aurora B und VEGF-R2 und -R3 im niedrig mikromolaren Bereich (3.5 und 1.1  $\mu$ M) gehemmt. Das Inhibitionsprofil von **26e** ist in Abbildung 4-2 wiedergegeben. Für eine übersichtliche Darstellung wurden die  $pIC_{50}$ -Werte gewählt ( $pIC_{50} = -\log_{10}(IC_{50})$ ). Je höher die Balken sind, desto stärker ist die Hemmung der entsprechenden Kinase.

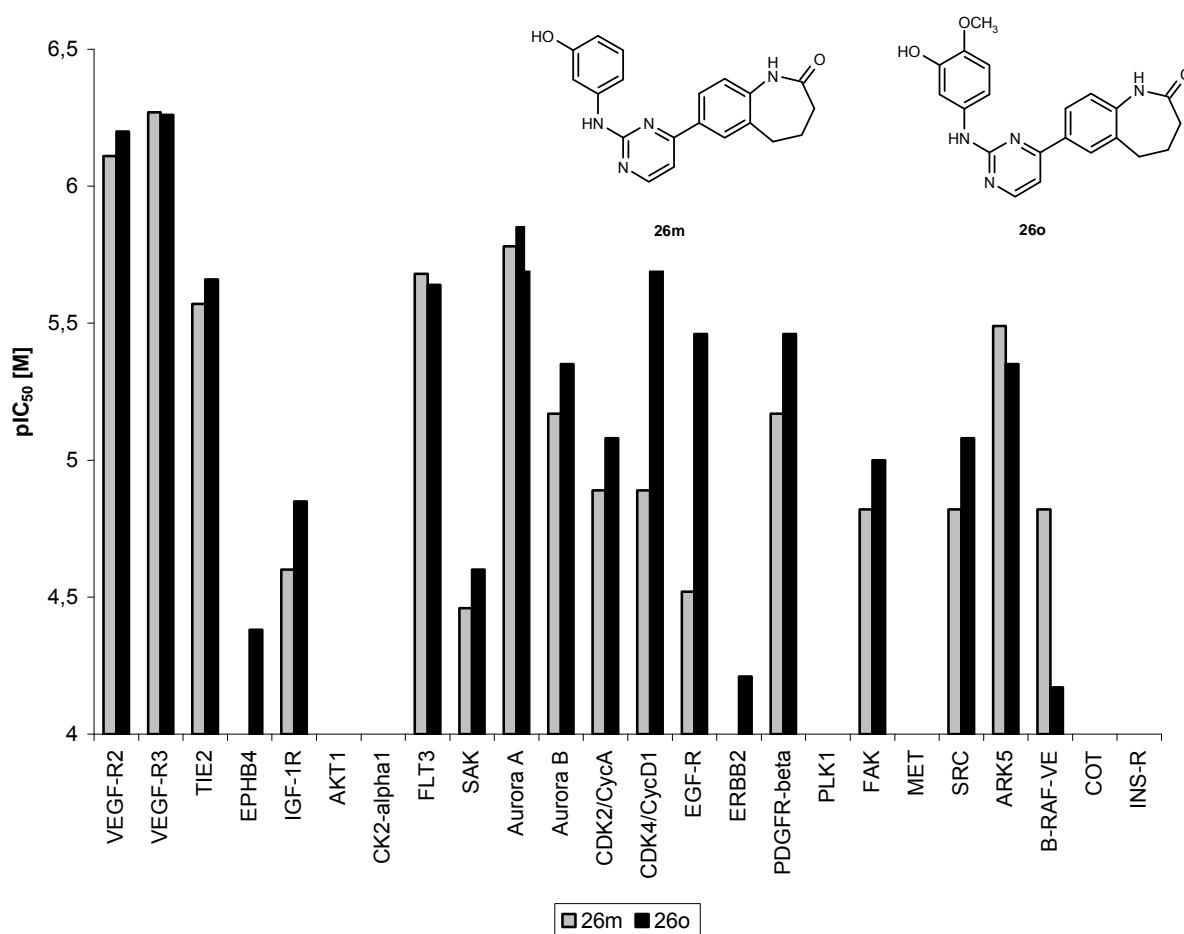
Abbildung 4-2: Inhibitionsprofil von Anilinopyrimidin **26e**



x-Achse: Angabe der 23 getesteten tumorrelevanten Kinasen sowie der Kontrollkinase INS-R; y-Achse: Angabe der Substanzkonzentration, bei der die Kinase-Aktivität zu 50% gehemmt wird, als  $pIC_{50}$ -Wert. Nicht vorhandene Balken stehen für einen  $pIC_{50}$ -Wert  $\leq 4.0$ .

Die Verbindungen **26m** und **26o** zeigen eine hohe Selektivität für die VEGF-Rezeptoren. Die  $IC_{50}$ -Werte für diese beiden Kinasen liegen im submikromolaren Bereich (VEGF-R2: **26m** 0.78  $\mu$ M, **26o** 0.63  $\mu$ M; VEGF-R3: **26m** 0.54  $\mu$ M, **26o** 0.55  $\mu$ M) (Abbildung 4-3).

Abbildung 4-3: Inhibitionsprofile der Anilinopyrimidine **26m** und **26o**



x-Achse: Angabe der 23 getesteten tumorrelevanten Kinasen sowie der Kontrollkinase INS-R; y-Achse: Angabe der Substanzkonzentration, bei der die Kinase-Aktivität zu 50% gehemmt wird, als  $pIC_{50}$ -Wert. Nicht vorhandene Balken stehen für einen  $pIC_{50}$ -Wert  $\leq 4.0$ .

Die 2,4,6-trisubstituierten Anilinopyrimidine **27** zeichnen sich durch ein starkes Inhibitionsprofil mit teilweise niedrigen Restaktivitäten aus. Insbesondere **27f** (4''-NO<sub>2</sub>-Substituent) zeigt sehr geringe Restaktivitäten von 12-18% für die vier Kinasen TIE2, EPHB4, IGF1-R

und SRC. Die IC<sub>50</sub>-Wert-Bestimmung bestätigt die bevorzugte Hemmung von IGF1-R (IC<sub>50</sub> = 0.96 µM) und SRC (IC<sub>50</sub> = 0.78 µM).

Aus der Gruppe der Chalkone **28** ist Verbindung **28c** (4'-Brom-Substituent) hervorzuheben. Sie inhibiert mehrere Kinasen bis zu maximal 33% Restaktivität ohne den Insulin-Rezeptor zu beeinträchtigen. Die IC<sub>50</sub>-Werte für die am stärksten inhibierten Kinasen aus den drei Tumorgenese-Bereichen Survival, Angiogenese und Metastasierung liegen zwischen 3.1 und 4.5 µM.

Die Pyrazole **29**, die sich von den Pyrazolen **25** durch einen zusätzlichen Arylrest am Pyrazol-Ring unterscheiden, zeigen eine moderate Hemmung mehrerer Kinasen. Die gemessenen Restaktivitäten sind niedriger als die der Pyrazole **25**. Die in einem zweiten Screening für vier Pyrazole erstellten IC<sub>50</sub>-Werte liegen im mikromolaren Bereich.

Das Pyridon **30a** hemmt eine Vielzahl an Kinasen mit verbleibenden Restaktivitäten von 44-79%. In der anschließenden IC<sub>50</sub>-Wert-Bestimmung konnten nur Werte im millimolaren bis mikromolaren Bereich nachgewiesen werden.

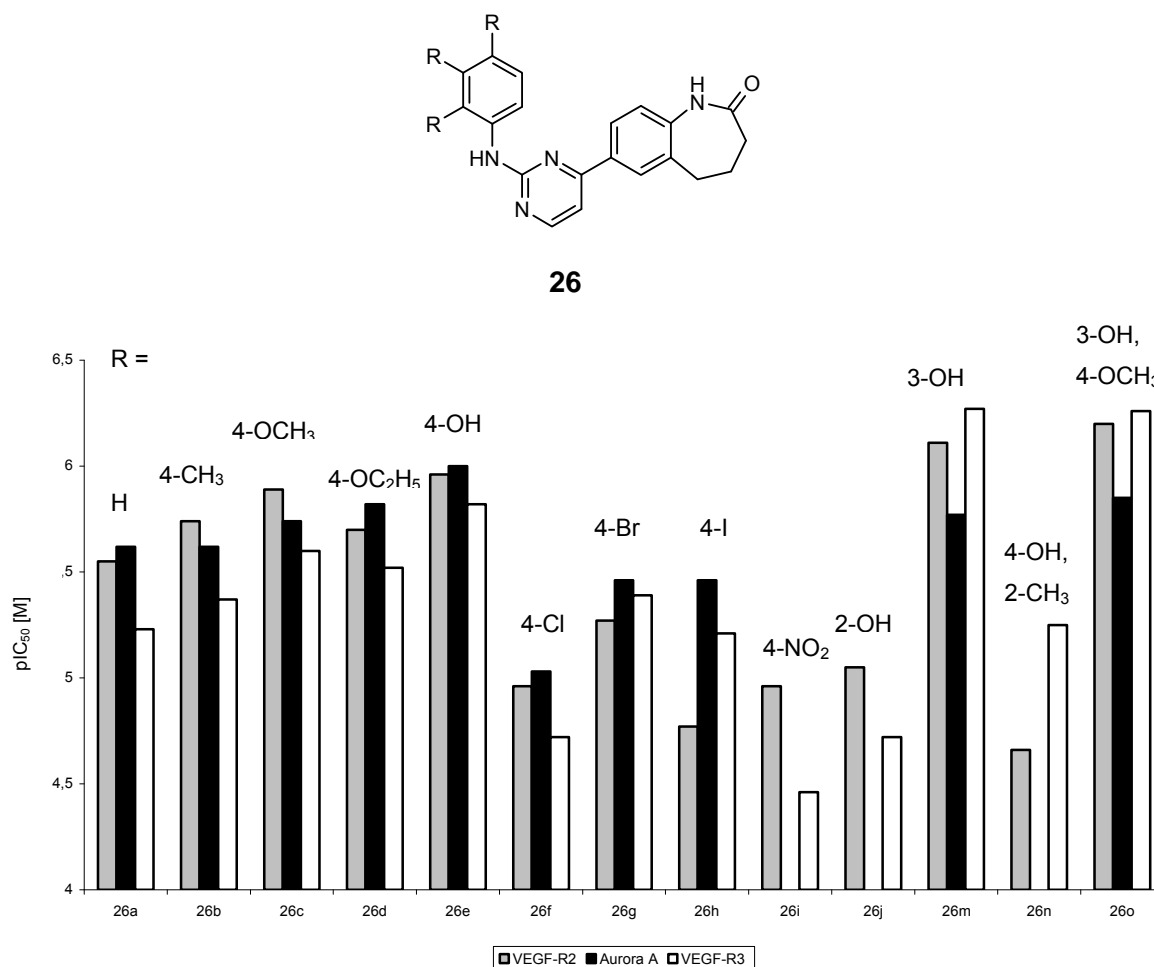
Für das Aminocyanopyridin **31** wurden nur Hemmaktivitäten von maximal 40% ermittelt, so dass keine IC<sub>50</sub>-Wert-Bestimmung durchgeführt wurde.

#### **4.1.1 Struktur-Aktivitäts-Beziehungen für die 7-(2-Anilino-4-pyrimidinyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-one**

Mehrere Vertreter der Anilinopyrimidine **26** zeigen eine gute Hemmaktivität gegenüber einigen der untersuchten tumorrelevanten Proteinkinasen. Dabei ergibt sich für die meisten Substanzen eine Selektivität für die Kinasen Aurora A, VEGF-R2 und VEGF-R3 sowie im geringeren Maße für CDK4/CycD1.

Für 13 der 16 Anilinopyrimidine **26** wurden IC<sub>50</sub>-Wert-Bestimmungen durchgeführt. Abbildung 4-4 gibt die pIC<sub>50</sub>-Werte der getesteten Anilinopyrimidine für VEGF-R2, VEGF-R3 und Aurora A wieder.

Abbildung 4-4: pIC<sub>50</sub>-Werte der Anilinopyrimidine **26** für VEGF-R2, VEGF-R3 und Aurora A



x-Achse: Angabe der 13 getesteten Anilinopyrimidine **26**; y-Achse: Angabe der Substanzkonzentration, bei der die Kinase-Aktivität zu 50% gehemmt wird, als pIC<sub>50</sub>-Wert. Nicht vorhandene Balken stehen für einen pIC<sub>50</sub>-Wert ≤ 4.0.

Bei einer Analyse der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen lässt sich feststellen, dass Substituenten mit elektronenziehendem Effekt, die sich in ortho- oder para-Position des Anilin-Rests befinden, eine Senkung der Kinase-inhibitorischen Aktivität bewirken. Beispiele hierfür sind Anilino-

pyrimidine mit Halogen-Substituenten (**26f**, **26g**, **26h**, **26k**, **26l**) oder mit einer Nitro-Funktion (**26i**). Im Gegensatz hierzu erweist sich ein in para-Position befindlicher, elektronenschiebender Substituent als sehr vorteilhaft, wie z.B. die Verbindungen **26c** und **26d** zeigen. Die besten Ergebnisse zeigte hier Verbindung **26e** (4''-OH-Substituent). Für Aurora A konnte ein IC<sub>50</sub>-Wert von 0.99 µM bestimmt werden; für VEGF-R2- und -R3 wurden Werte von 1.1 und 1.5 µM erhalten.

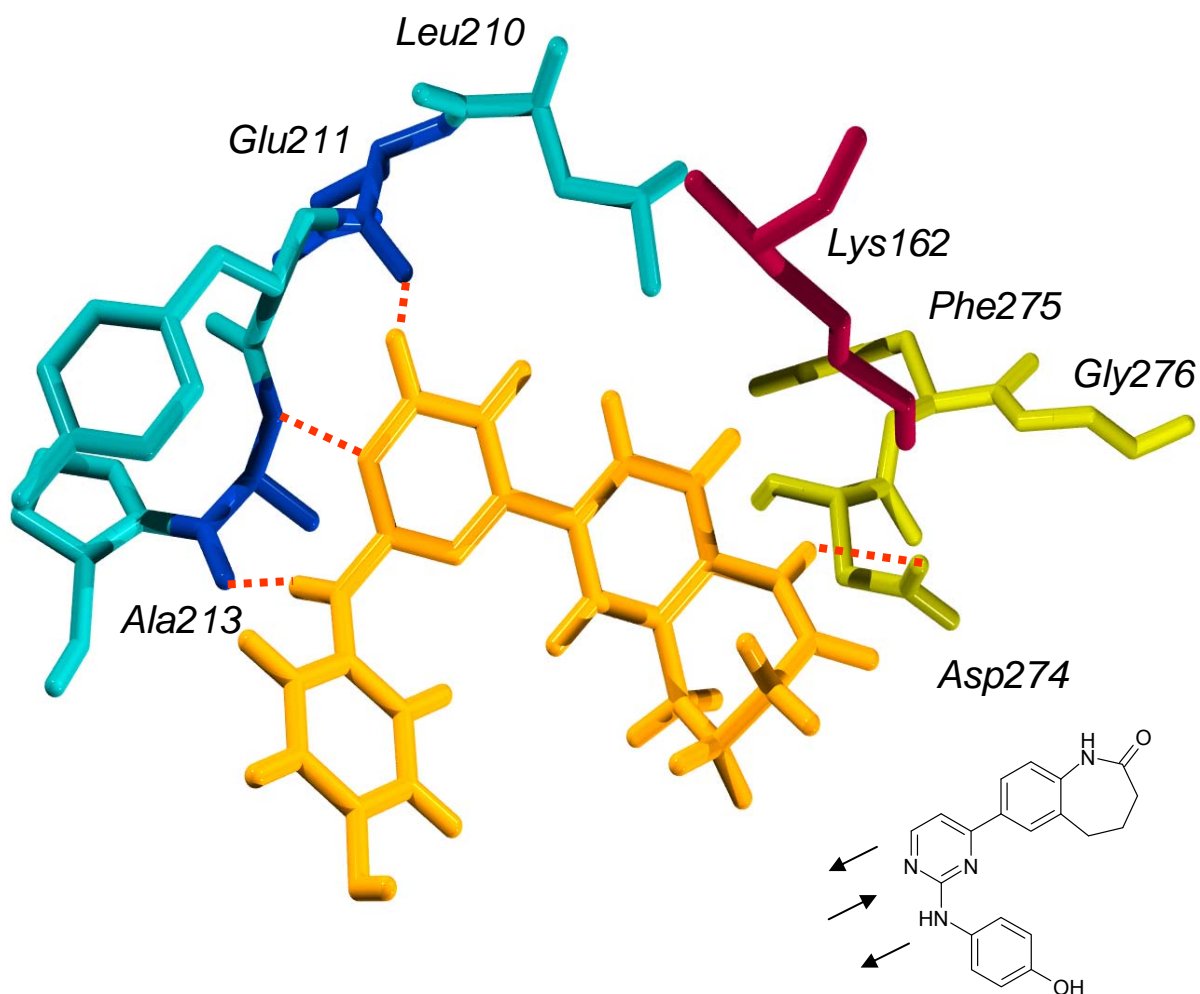
Ein Substituent in meta-Position (**26m**) oder Disubstitution in meta- und para-Position (**26o**) führen zu einer Verschiebung des Selektivitätsprofils: Die Inhibierung von Aurora A sinkt, die Hemmung der VEGF-Rezeptoren steigt hingegen an.

Ein Verlust der anilinishen Phenylfunktion wie bei **26q** bewirkt eine deutliche Abschwächung der Aktivität: Es wurde keine Kinase mehr als 16% gehemmt.

#### **4.1.2 Bindungsmodus der 7-(2-Anilino-4-pyrimidinyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-one in der ATP-Bindungstasche**

Der Bindungsmodus der Anilinopyrimidine **26** in der ATP-Bindungstasche der Kinasen wurde am Beispiel des 4-Hydroxy-substituierten Derivats **26e** untersucht. Anhand einer Molecular Modeling-Studie von **26e** und der Röntgenkristallstruktur von Aurora A können Vorhersagen über die Bindungen getroffen werden (Abbildung 4-5).

Abbildung 4-5: Docking-Studie von **26e** und Aurora A



Vorhergesagter Bindungsmodus von **26e** in der ATP-Bindungstasche von Aurora A. Das Modell wurde basierend auf dem pdb-file 1MQ4<sup>46</sup> mit Hilfe des Programms FlexX Version 2.0 erstellt (Dr. Thomas Lemcke, Universität Hamburg). Die Visualisierung erfolgte mit Deep View/SwissPdb-viewer Version 3.7 und PovRay 3.6.

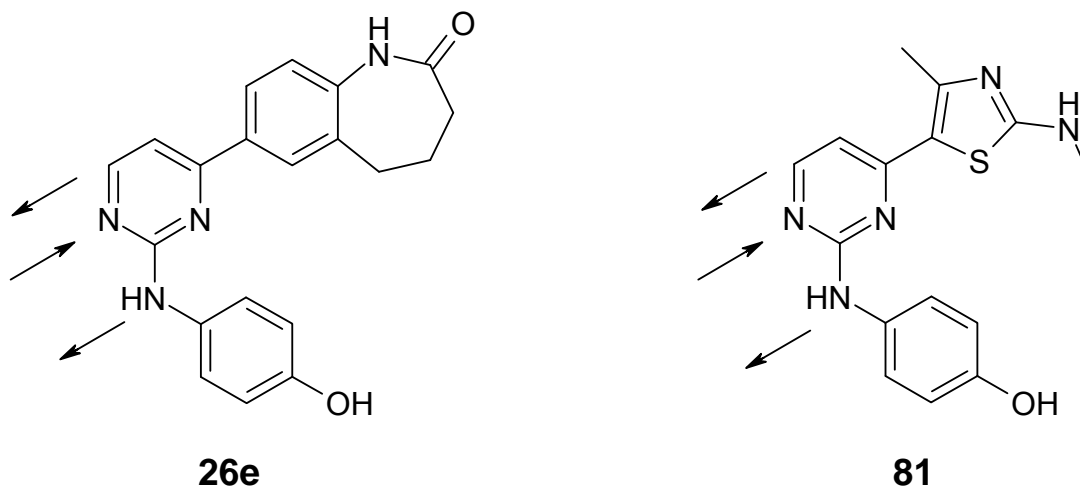
türkis: Aminosäuren der Hinge-Region, Leucin = Gatekeeper; dunkelblau: Hervorhebung der strukturellen Elemente, die Wasserstoffbrücken eingehen; grün: Aspartat des DFG-Motivs; rot: Lysin, begrenzt räumlich die hydrophobe Tasche

Abbildung 4-5 zeigt, dass sich **26e** unter Ausbildung von drei Wasserstoffbrückenbindungen in die ATP-Bindungstasche einlagert. Nach dem Donor-Akzeptor-Donor-Prinzip bilden sich Wasserstoffbrücken zwischen dem anilinischen –NH– und Ala-213, einem Pyrimidin-Stickstoff und Glu-211 sowie zwischen der aromatischen –CH= Funktion

und ebenfalls Glu-211 aus. Eine vierte Wasserstoffbrücke könnte nach leichter Drehung der Asp-274-Seitenkette zwischen dem Lactam-Stickstoff des Benzazepinon-Grundgerüsts und Asp-274 zustande kommen.

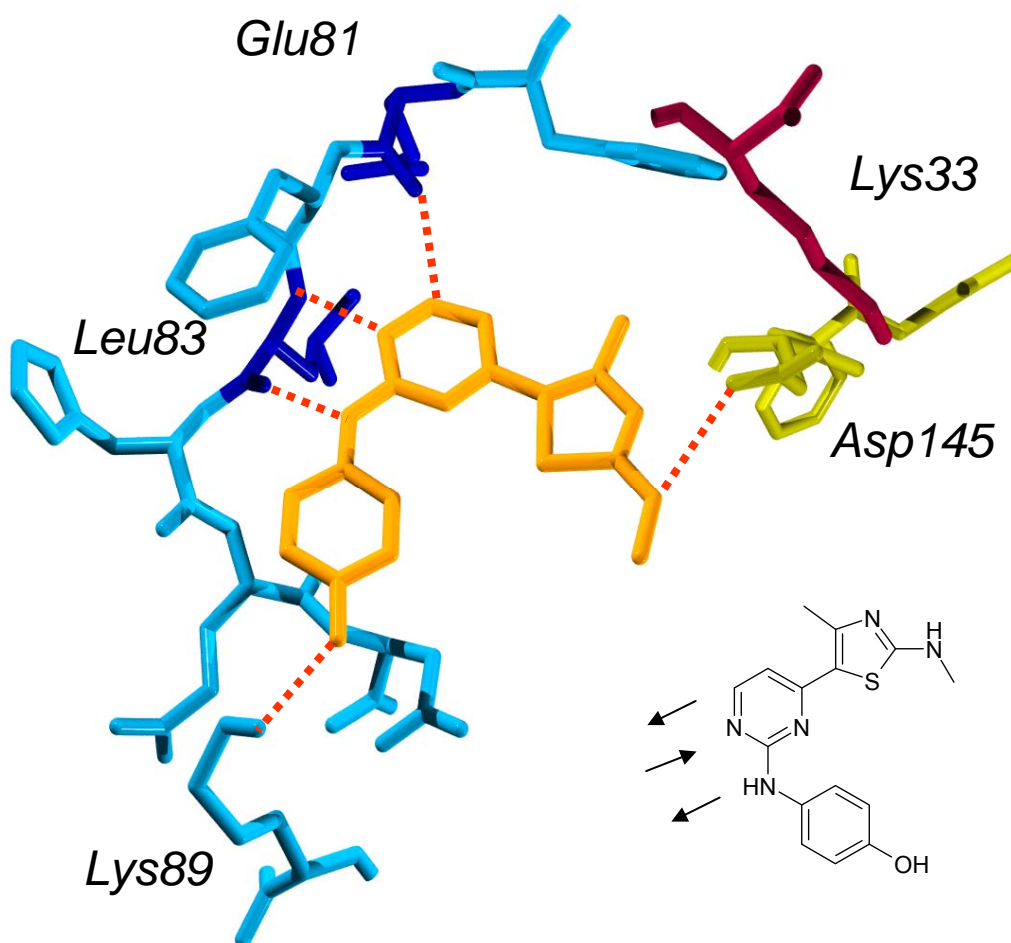
Der postulierte Bindungsmodus wird in der Literatur für Anilinopyrimidine mit ähnlicher Struktur ebenfalls angeführt. So beschreiben Wang et al.<sup>151</sup> für die von ihnen synthetisierten Anilinopyrimidin-Derivate **81** einen Bindungsmodus nach dem Donor-Akzeptor-Donor-Prinzip ausgehend von den gleichen Strukturelementen der Kinase-Inhibitoren wie bei Verbindung **26e** (Abbildungen 4-6 und 4-7). Die Daten beruhen auf einer Röntgenkristallstrukturanalyse von CDK2 und Verbindung **81**.

Abbildung 4-6: schematischer Vergleich der Bindungsmodi von Aurora A/**26e** und CDK2/**81**<sup>151</sup>



Die Pfeile geben die Struktureinheiten an, die an der Wasserstoffbrückenbildung in den ATP-Bindungstaschen der Kinasen beteiligt sind.

Abbildung 4-7: Verbindung **81** in der ATP-Bindungstasche von CDK2



Die Daten beruhen auf einer Röntgenkristallstrukturanalyse von Verbindung **81** und CDK2.<sup>151</sup> Das Modell wurde basierend auf dem pdb-file 1PXM<sup>151</sup> erstellt. Die Visualisierung erfolgte mit Deep View/SwissPdb-viewer Version 3.7 und PovRay 3.6.

hellblau: Aminosäuren der Hinge-Region; dunkelblau: Hervorhebung der strukturellen Elemente, die Wasserstoffbrücken eingehen; grün: Aspartat des DFG-Motivs; rot: Lysin, begrenzt räumlich die hydrophobe Tasche



## 4.2 Testung der in vitro-Antitumoraktivität

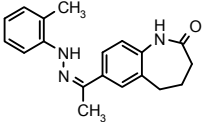
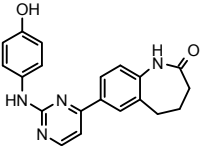
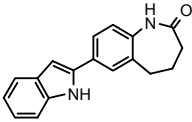
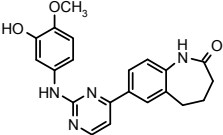
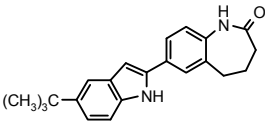
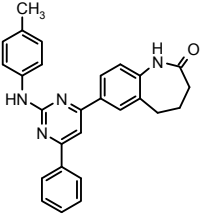
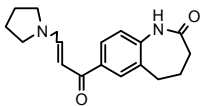
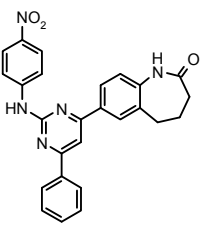
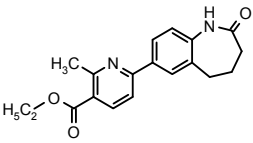
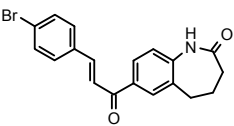
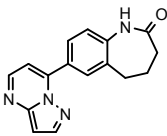
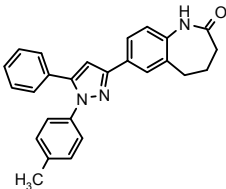
15 Verbindungen aus verschiedenen Stoffklassen wurden durch das NCI (National Cancer Institute, Bethesda, USA) auf ihre in vitro-Antitumoraktivität geprüft. In einem Tumorzelllinien-Screening wurden die Substanzen an 58 humanen Tumorzelllinien getestet. Die Tumorzelllinien sind neun verschiedenen Krebsarten zuzuordnen: Leukämie, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC), Melanome, Kolon-, Ovarial-, Nieren-, Prostata-, Brust- und ZNS-Krebs.

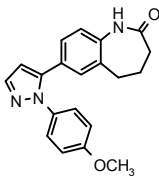
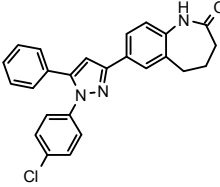
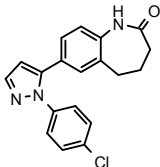
Zu einem Vergleich der Antitumoraktivität der getesteten Substanzen werden hier die  $GI_{50}$ -Werte ( $GI_{50}$ , engl.: 50% growth inhibition concentration) herangezogen. Für jede Zelllinie wurde ein  $GI_{50}$ -Wert aus fünf verschiedenen Konzentrationsniveaus ( $10^{-8}$  bis  $10^{-4}$  M) ermittelt. Darüber hinaus wird für jede Substanz die mittlere Antitumoraktivität, bezeichnet als Meangraph Midpoint (MG-MID) bestimmt. Der MG-MID berechnet sich als Mittelwert der einzelnen  $GI_{50}$ -Werte aller getesteten Zelllinien für eine Substanz.

Liegt der  $GI_{50}$ -Wert außerhalb der Grenzen von  $10^{-8}$  bis  $10^{-4}$  M, so wird für einen Wert  $< 10^{-8}$  M ein  $\log_{10}(GI_{50}) < -8.00$  und für einen Wert  $> 10^{-4}$  M ein  $\log_{10}(GI_{50}) > -4.00$  angegeben. Die Werte werden so in die Berechnung des MG-MID einbezogen. Ein  $\log_{10}MG-MID$  von -4.00 zeigt, dass selbst bei einer Konzentration von  $10^{-4}$  M keine der Tumorzelllinien zu 50% im Wachstum gehemmt wurde.

Die folgende Tabelle 4-1 enthält die  $\log_{10}MG-MID(GI_{50})$ -Werte für die 15 im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Verbindungen.

Tabelle 4-1: in vitro-Antitumoraktivität der Testsubstanzen angegeben als  $\log_{10}$ MG-MID( $GI_{50}$ )-Werte [M]<sup>\*</sup>

	$\log_{10}$ MG-MID ( $GI_{50}$ ) [M]	Struktur		$\log_{10}$ MG-MID ( $GI_{50}$ ) [M]	Struktur
<b>19h</b>	-4.48		<b>26e</b>	-5.30	
<b>20a</b>	-5.23		<b>26o</b>	-5.19/ -5.12	
<b>20e</b>	-5.29/ -5.11		<b>27b</b>	-4.28	
<b>22a</b>	-4.24		<b>27f</b>	-4.79/ -4.51	
<b>23b</b>	-5.07/ -5.11		<b>28c</b>	-4.98	
<b>24a</b>	-4.19		<b>29b</b>	-4.85/ -4.86	

<b>25d</b>	-4.47/ -4.43		<b>29d</b>	-4.84/ -4.92	
<b>25g</b>	-4.50				

\* Ergebnisse aus zwei unabhängigen Messungen sind durch Schrägstriche voneinander getrennt.

**19h**, **22a**, **24a**, **25d**, **25g**, **27b**, **27f**, **28c**, **29b** und **29d** zeigen keine nennenswerte antiproliferative Aktivität. Alle  $\log_{10}$ MG-MID( $GI_{50}$ )-Werte liegen zwischen -4.19 und -4.98. Bei Betrachtung der einzelnen  $\log_{10}$ ( $GI_{50}$ )-Werte sind jedoch vereinzelt sehr hohe Empfindlichkeiten von Tumorzelllinien gegenüber den Testsubstanzen zu erkennen.

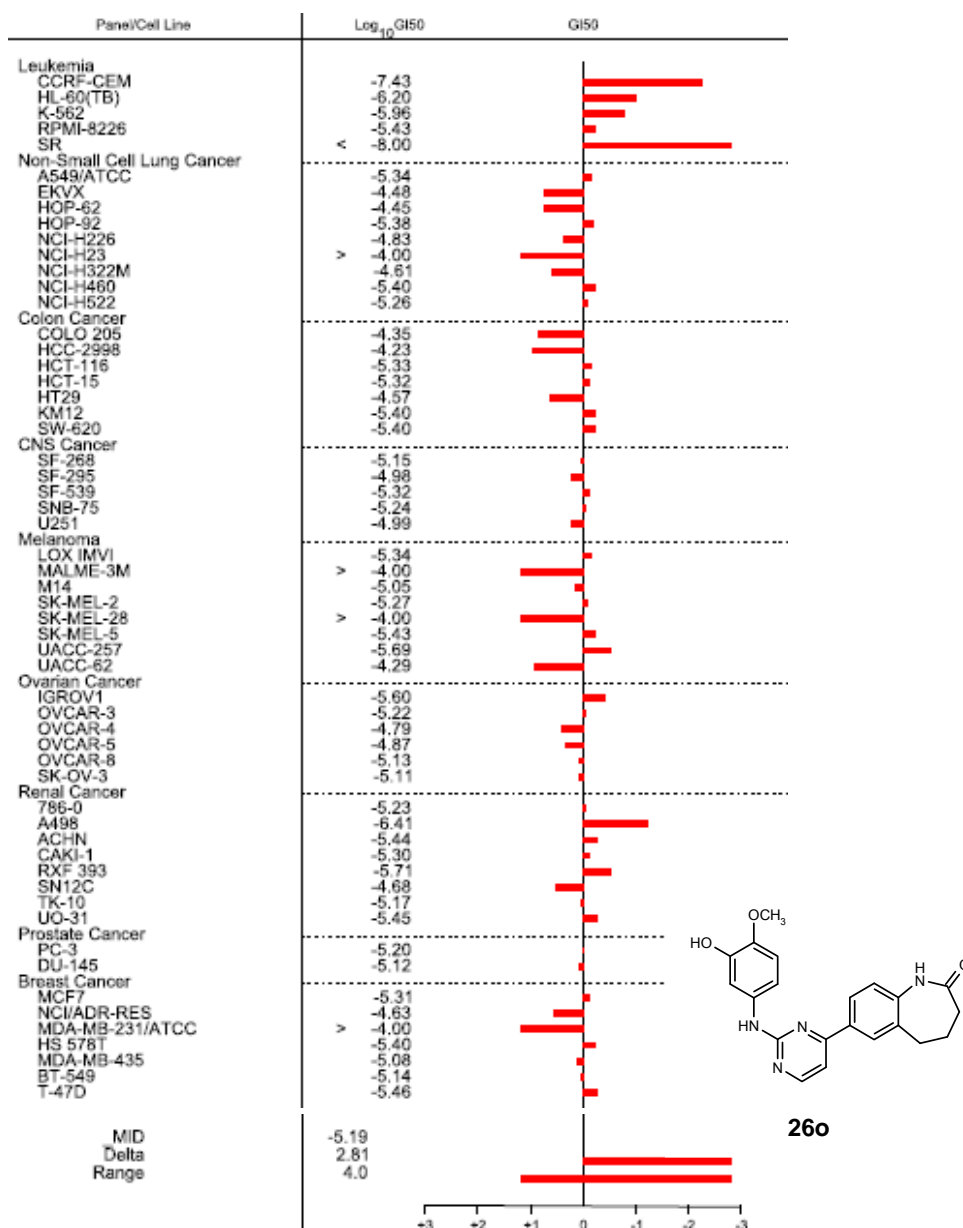
**22a** beispielsweise weist für die Leukämie-Zelllinie CCRF-CEM einen  $\log_{10}$ ( $GI_{50}$ )-Wert von -7.74 auf. Verbindung **25d** zeigt sogar für vier Tumorzelllinien gute  $\log_{10}$ ( $GI_{50}$ )-Werte unter -6.00; drei der Tumorzelllinien betreffen Leukämie (CCRF-CEM, HL-60(TB), SR), eine weitere Melanome (SK-MEL-5). Die guten Ergebnisse werden im MG-MID-Wert jedoch durch die fünf Zelllinien mit  $\log_{10}$ ( $GI_{50}$ )-Werten  $> -4.00$  kompensiert.

Für die verbleibenden Testsubstanzen **20a**, **20e**, **23b**, **26e** und **26o** konnten  $\log_{10}$ MG-MID( $GI_{50}$ )-Werte  $< -5.00$  ermittelt werden. Dies entspricht mittleren Antitumoraktivitäten  $< 10 \mu\text{M}$ . Die beiden Verbindungen aus der Gruppe der Indole **20a** und **20e** zeigen einen sehr ähnlichen  $\log_{10}$ MG-MID( $GI_{50}$ )-Wert (-5.23/-5.29). Bei Betrachtung der einzelnen  $\log_{10}$ ( $GI_{50}$ )-Werte zeigt insbesondere **20e** eine gute Hemmung zweier Leukämie-Zelllinien. Für CCRF-CEM konnte sogar ein  $\log_{10}$ ( $GI_{50}$ )  $< -8.00$

ermittelt werden. Für die restlichen Tumorzelllinien schwanken die Werte nur mäßig um den  $\log_{10}$ MG-MID( $GI_{50}$ )-Wert.

Die 2-Anilinopyrimidine **26e** und **26o** weisen ebenfalls ähnliche  $\log_{10}$ MG-MID-Werte auf (-5.30/-5.19). **26o** beeinflusst wiederum insbesondere das Wachstum der Leukämie-Zelllinien. Ein  $\log_{10}(GI_{50})$ -Wert ist  $< -8.00$ , vier weitere Werte liegen zwischen -5.43 und -7.43. Darüber hinaus wird eine Nierenzelllinie mit einem  $\log_{10}(GI_{50})$ -Wert von -6.41 gehemmt. Das Selektivitätsprofil von **26o** ist in Abbildung 4-8 in Form eines Meangraphs wiedergegeben. Verbindung **26o** wurde zur Beratung an das „Biological Evaluation Committee“ des NCI weitergeleitet, wo über weitere Testungen der Substanz entschieden wird.

Abbildung 4-8: Meangraph der Testverbindung **26o**

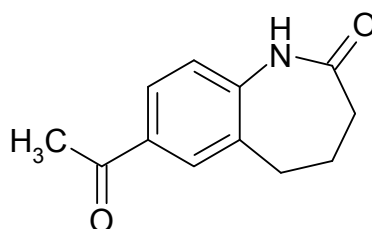


In der linken Spalte sind die 58 untersuchten Tumorzelllinien, unterteilt nach organspezifischen Krebserkrankungen („Subpanels“) aufgeführt. Rechts daneben sind die jeweils ermittelten  $\log_{10}(\text{GI}_{50})$ -Werte angegeben. Der Meangraph (Balkendiagramm) gibt die Empfindlichkeiten der einzelnen Tumorzelllinien gegenüber der Testsubstanz **26o** in Bezug auf den  $\log_{10}\text{MG-MID}(\text{GI}_{50})$ -Wert wieder. Die senkrechte Bezugslinie des Meangraphs bildet der  $\log_{10}\text{MG-MID}(\text{GI}_{50})$ -Wert, berechnet aus den  $\log_{10}(\text{GI}_{50})$ -Werten der einzelnen Zellreihen. Die Empfindlichkeiten der Tumorzelllinien werden als waagerechte Balken dargestellt. Nach rechts zeigende Balken stehen für Zellreihen mit einer Empfindlichkeit oberhalb des  $\log_{10}\text{MG-MID}(\text{GI}_{50})$ -Werts. Die Balken der Zelllinien, deren Empfindlichkeit für die getestete Verbindung unterhalb des  $\log_{10}\text{MG-MID}(\text{GI}_{50})$ -Werts liegt, weisen nach links. Die Länge des Balkens errechnet sich aus der Differenz zwischen dem  $\log_{10}(\text{GI}_{50})$ -Wert der betrachteten Zelllinie und dem  $\text{MG-MID}(\text{GI}_{50})$ -Wert.

## 5 Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden unter Entwicklung und Optimierung schneller, einfacher und kostengünstiger Syntheseverfahren potentielle Inhibitoren tumorrelevanter Proteinkinasen synthetisiert und charakterisiert.

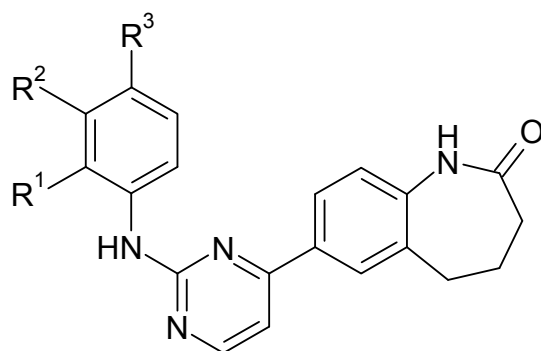
Ausgangsverbindung sämtlicher Synthesen war das 7-Acetyl-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**15**).



**15**

Durch strukturelle Veränderungen in Position 7 des Benzazepinon-Grundkörpers von **15** wurde eine umfangreiche fokussierte Substanzbibliothek mit einer breiten Auswahl strukturell diverser Verbindungen erstellt. Im Vordergrund stand hierbei die Anknüpfung stickstoffhaltiger Heterocyclen wie Indole, Pyridine, Pyridone, Pyrimidine, Pyrazole und Azolopyrimidine.

Eine breite Auswahl der synthetisierten Verbindungen wurde an 15 oder 23 tumorrelevanten Proteinkinasen auf ihre Proteinkinase-inhibitorische Aktivität getestet. Die Gruppe der 7-(2-Anilino-4-pyrimidinyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-one **26** zeichnete sich hierbei durch eine deutliche Hemmung verschiedener Proteinkinasen aus.



**26**

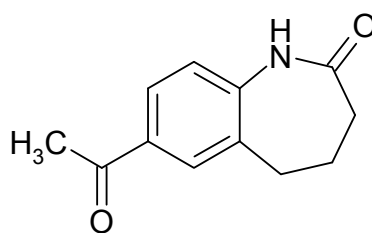
Die meisten 2-Anilinopyrimidine **26** besitzen eine Selektivität für die Serin-/Threonin-Kinase Aurora A und die Tyrosinkinasen VEGF-R2 und VEGF-R3. Anhand der 13 durch  $IC_{50}$ -Wert-Bestimmungen charakterisierten Anilinopyrimidine **26** ließen sich Struktur-Aktivitäts-Beziehungen ableiten. Als günstig erweisen sich elektronenschiebende Substituenten in meta- oder para- bzw. meta- und para-Position des Anilin-Restes. Die besten Ergebnisse zeigen **26e** ( $R^1 = H$ ,  $R^2 = H$ ,  $R^3 = OH$ ), **26m** ( $R^1 = H$ ,  $R^2 = OH$ ,  $R^3 = H$ ) und **26o** ( $R^1 = H$ ,  $R^2 = OH$ ,  $R^3 = OCH_3$ ) mit  $IC_{50}$ -Werten im (sub-)mikromolaren Bereich für VEGF-R2 und -R3 sowie Aurora A.

Zur weiteren Charakterisierung der antiproliferativen Aktivität wurden ausgewählte Vertreter der einzelnen Stoffklassen in einem in vitro Tumorzelllinien-Screening des National Cancer Institute (NCI, Bethesda USA) untersucht. Die mittleren Antitumoraktivitäten der Testsubstanzen in Bezug auf die 58 getesteten Tumorzelllinien lagen für fünf Verbindungen unter -5.00. Verbindung **26o** wurde zur Entscheidung über die Durchführung weiterführender Testungen an das „Biological Evaluation Committee“ des NCI übergeben.

## 6 Summary

In the context of this work potential inhibitors of cancer-related protein kinases were synthesised and characterised via development and optimisation of simple, fast and cost-saving methods.

Starting material of all syntheses was 7-acetyl-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-one (**15**).

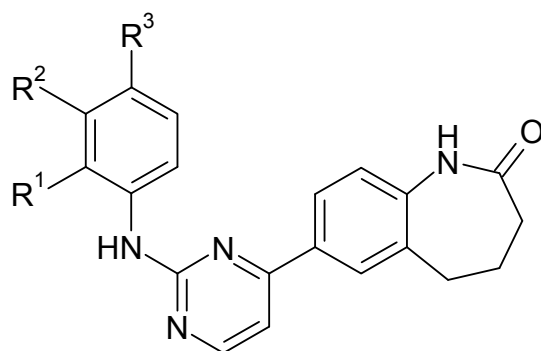


**15**

A large focused library with a broad range of structural diverse compounds was established by applying structural changes in position 7 of the benzazepinone scaffold of **15**. Of main interest was especially the combination with nitrogen containing heterocycles such as indoles, pyridines, pyridones, pyrimidines, pyrazoles and azolopyrimidines.

A broad range of the synthesised compounds was tested in a custom kinase screening assay comprising 15 or 23 protein kinases with relevance for tumor growth, angiogenesis, survival and metastasis. The novel group of 7-(2-anilinopyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-ones **26** displayed a strong inhibitory activity of several protein kinases.





**26**

Most of the 2-anilinopyrimidines **26** possess a selectivity for the serine-/threonine-kinase Aurora A and the tyrosine kinases VEGF-R2 and VEGF-R3. Based on 13 anilinopyrimidines **26** characterised by IC<sub>50</sub>-values, structure-activity relationships were determined. Electron-donating substituents in meta- or para- respectively in meta- and para-position of the anilino-residue turned out to be favorable for kinase inhibition. The best results were found with **26e** (R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = OH), **26m** (R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = OH, R<sup>3</sup> = H) and **26o** (R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = OH, R<sup>3</sup> = OCH<sub>3</sub>) with IC<sub>50</sub>-values in the (sub-)micromolar range for VEGF-R2 and VEGF-R3 as well as Aurora A.

For further characterisation of the antiproliferative activity selected compounds of the different substance groups were tested in an in vitro antitumor screening of the National Cancer Institute (NCI, Bethesda USA) against different tumor cell lines. The mean antitumor activities of the tested inhibitors regarding the 58 investigated cell lines were under -5.00 for five substances. Compound **26** was passed to the "Biological Evaluation Committee" of the NCI, where further decisions on advanced assays will be made.

## 7 Experimenteller Teil

### 7.1 Allgemeines

#### **Dünnschichtchromatographie:**

DC-Mikroarten Polygram<sup>®</sup> Sil G/UV<sub>254</sub>, 40 x 80 mm, Fa. Macherey-Nagel. Detektion unter UV-Licht bei 254 und 366 nm.

#### **Elementaranalysen:**

CE Instruments FlashEA<sup>®</sup> 1112 Elemental Analyzer, Fa. Thermo Quest.

#### **Analytische Hochleistungs-Flüssigchromatographie (HPLC):**

Merck/Hitachi LaChrom Elite: Diode Array Detector L-2450, Autosampler L-2200, Pump L-2130, OrganizerBox L-2000, Fa. Merck/Hitachi, Darmstadt.

Trennsäule LiChroCART 125-4, LiChrospher 100 RP-18 (5 µm), Fa. Merck, Darmstadt.

Probenvorbereitung: ca. 1 mg Substanz wird in 500 µl DMSO gelöst, die Lösung wird anschließend mit DMSO 1:5 verdünnt.

Injektionsvolumen: 10 µl; Flussrate: 1.000 ml/min, isokratisch; Detektion: 254/280 nm; Gesamtlaufzeit: 15 min; Nettoretentionszeit ( $t_s$ ), Totzeit ( $t_m$ ) bezogen auf DMSO; Elutionsmittel: ACN:H<sub>2</sub>O- und ACN:H<sub>2</sub>O/TFA (pH 1.5)-Gemische.

Herstellung H<sub>2</sub>O/TFA (pH 1.5): Aqua bidest mit Trifluoressigsäure auf pH 1.5 eingestellt.

#### **IR-Spektren:**

Thermo Nicolet FT-IR 200 (vermessen als KBr-Preßlinge), Fa. Thermo Nicolet, Madison, WI, USA.

### **Kernresonanzspektroskopie:**

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz) und  $^{13}\text{C}$ -NMR (100.6 MHz):

Bruker Avance DRX-400 (NMR-Laboratorien der Chemischen Institute der TU Braunschweig; einschließlich der NOE- und DEPT-Messungen, sowie der HSQC- und HMBC-Spektren).

Interner Standard: Tetramethylsilan (TMS).

Angabe der chemischen Verschiebung in ppm nach der  $\delta_{\text{TMS}}$ -Skala; Ermittlung der Protonenverhältnisse durch Integration;

Abkürzungen für Signalmultiplizitäten: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett. Die Angabe einer Signalmultiplizität in Anführungsstrichen bedeutet, dass es sich um eine scheinbare Multiplizität handelt, die nicht direkt aus der Struktur unter Anwendung der Regeln für Spektren 1. Ordnung abgeleitet werden kann.

Bei den  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten weist der Zusatz (2C) auf ein überlagertes Signal magnetisch äquivalenter  $^{13}\text{C}$ -Kohlenstoffatome hin.

### **Massenspektrometrie:**

Finnigan-MAT 95 (Institut für Organische Chemie der TU Braunschweig).

Elektronenstoß-Ionisation (EI)-MS: Ionisationsenergie 70 eV;

Elektrospray-Ionisation (ESI)-MS; hochauflösendes Massenspektrum (HRMS).

### **Mikrowelle:**

CEM Fokussiertes Mikrowellen<sup>TM</sup> Synthese System, Typ Discover; Chem Driver<sup>TM</sup> Application Software Program; Reaktionsgefäße: 10 ml mit Teflonseptum (geschlossenes System), Fa. CEM GmbH, Kamp-Lintfort; Jun-Air Kompressor, Blue Line Model 4; Fa. Jun-Air International, Nørresundby, Dänemark.

**Röntgenkristallstrukturanalysen:**

Datensammlung: Die Kristalle wurden in Inertöl auf Glasfäden montiert, in den Kaltgasstrom des Diffraktometers (Bruker SMART 1000 CCD (Institut für Anorganische und Analytische Chemie der TU Braunschweig)) gebracht und mit monochromatisierter Mo-K $\alpha$ -Strahlung gemessen.

Strukturlösung: direkte Methoden.

Strukturverfeinerung und weitere numerische Einzelheiten: siehe Kapitel 7.2 Synthese/Analytische Daten (Röntgenographische Daten).

**Säulenchromatographie:**

Kieselgel 60 Å (unter 0.063 mm), Fa. Merck.

**Schmelzpunkte:**

IA 9100, Barnstead Electrothermal, Southend-on-Sea, Essex, Großbritannien.

**Reinigung und Trocknung von Lösungsmitteln:**

Die Reinigung und Trocknung von Lösungsmitteln erfolgte nach publizierten Methoden.<sup>152</sup>

## 7.2 Synthese/Analytische Daten

### Allgemeine Arbeitsvorschrift 1 (AAV 1): Synthese der 7-[1-*N*-Phenylethanhydrazonoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-one **19**

7-Acetyl-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**15**) (2.5 mmol) und ein ausgewähltes Phenylhydrazin\* **34** (3.75 mmol) [oder ein ausgewähltes Phenylhydrazinhydrochlorid (3.75 mmol) und Natriumacetat (3.75 mmol)] werden in 25 ml Eisessig suspendiert und für 15-30 min bei 60-70 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Ansatz zu 50 ml 5%iger Natriumacetat-Lösung gegeben. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit viel Wasser gewaschen und anschließend aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

\* Gefahrstoff! Siehe auch Anhang zu Kapitel 7.2

### Allgemeine Arbeitsvorschrift 2 (AAV 2): Synthese der 7-(1*H*-Indol-2-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-one **20**

#### Methode A:

Ein 7-(1-*N*-Phenylethanhydrazonoyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on **19** (0.3-0.75 mmol) wird in 2.4-9 g Polyphosphorsäure (PPA) unter Rühren langsam auf 120 °C erwärmt. Nach Beendigung der Reaktion (Reaktionszeit 2-3 h) wird der Ansatz zu 100 g eines Eis-/Wasser-Gemisches gegeben und mit Natriumhydroxid-Lösung (2M) neutralisiert. Der Niederschlag wird abgesaugt, getrocknet und aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

#### Methode B:

Ein 7-(1-*N*-Phenylethanhydrazonoyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on **19** (0.23-0.5 mmol) wird in 1.5-2.5 g Methansulfonsäure/Phosphorpentoxid-Reagenz bei Raumtemperatur gerührt oder unter Rühren langsam auf 40 °C erwärmt. Nach Beendigung der Reaktion (Reaktionszeit 5-12 h) wird der Ansatz zu 50 g eines Eis-/Wasser-Gemisches gegeben und mit Natriumhydroxid-Lösung (2M) neutralisiert. Der Niederschlag wird abgesaugt, getrocknet und aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift 3 (AAV 3): Synthese der 7-(3-Methyl-1*H*-indol-2-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-one **21**

7-Propionyl-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**36**) (1 mmol) und ein ausgewähltes Phenylhydrazin\* **34** (1.5 mmol) [oder ein ausgewähltes Phenylhydrazinhydrochlorid (1.5 mmol) und Natriumacetat (1.5 mmol)] werden in 20 ml Eisessig suspendiert und für 15-30 min bei 60-70 °C gerührt. Nach vollständiger Umsetzung zum Hydrazon (dünnschicht-chromatographische Kontrolle) werden 0.1 ml konzentrierte Schwefelsäure (95-97%) zugegeben und weitere 3.5-14 h bei 60-70 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Ansatz zu 50 ml 5%iger Natriumacetat-Lösung gegeben. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit viel Wasser gewaschen und anschließend aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

\* Gefahrstoff! Siehe auch Anhang zu Kapitel 7.2

Allgemeine Arbeitsvorschrift 4 (AAV 4): Synthese der 7-(3-Cycloalkyl-amino-2-propenoyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-one **22**

7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**38**) (0.4 oder 1 mmol) wird unter Rühren in 1.5 oder 2 ml Pyrrolidin (**40**), Piperidin (**41**) oder Morpholin (**42**) zum Rückfluss erhitzt. Der nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur entstandene Niederschlag wird abgesaugt und aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 5 (AAV 5): Synthese der 7-(2-Pyridyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-one **23**

7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**38**) (1 mmol), die jeweilige 1,3,-Dicarbonylverbindung **43a-c** oder **47** (1 mmol) und Ammoniumacetat (1 mmol) werden unter Rühren in 1-2 ml Essigsäure zum Rückfluss erhitzt. Der nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur entstandene Niederschlag wird abgesaugt und aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert. Bleibt die Niederschlagsbildung aus, wird der Ansatz auf 20 ml Wasser gegeben und die wässrige Phase dreimal mit jeweils 15 ml Ethylacetat ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 6 (AAV 6): Synthese der 7-Azolopyrimidinyl-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-one **24**

7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**38**) (1 mmol) und 3-Phenyl-1*H*-pyrazol-5-amin (**50**) (1 mmol), 1*H*-Pyrazol-5-amin (**55**) (1 mmol) oder 4*H*-1,2,4-Triazol-3-amin (**56**) (1 mmol) in 5 ml 2-Propanol werden nach Zugabe von 0.5 ml Eisessig unter Rühren zum Rückfluss erhitzt. Der nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit wenig Petrolether gewaschen und aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 7 (AAV 7): Synthese der 7-(1-Phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-one **25**

Methode A:

7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**38**) (1 mmol) und ein ausgewähltes Phenylhydrazin\* **34** (1 mmol) [oder ein ausgewähltes Phenylhydrazinhydrochlorid (1 mmol) und Ammoniumacetat (1 mmol)] werden in 5 ml Eisessig suspendiert und unter Rühren für 2 bis 4 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Ansatz zu 50 ml 5%iger Natriumacetat-Lösung gegeben. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit viel Wasser gewaschen und anschließend aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert. Bleibt die Niederschlagsbildung aus, wird die wässrige Phase dreimal mit jeweils 30 ml Ethylacetat ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet



und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Die Reinigung erfolgt ebenfalls durch Umkristallisation.

#### Methode B:

7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**38**) (1 mmol) und ein ausgewähltes Phenylhydrazin\* **34** (1 mmol) [oder ein ausgewähltes Phenylhydrazinhydrochlorid (1 mmol) und Ammoniumacetat (1 mmol)] werden in 5 ml Eisessig in einem geschlossenen Reaktionsgefäß (Volumen: 10 ml) für 10 bis 15 min bei 140 °C in der Synthesemikrowelle (150 Watt, Maximaldruck: 290 Psi) gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Ansatz zu 50 ml 5%iger Natriumacetat-Lösung gegeben. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit viel Wasser gewaschen und anschließend aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert. Bleibt die Niederschlagsbildung aus, wird die wässrige Phase dreimal mit jeweils 30 ml Ethylacetat ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Die Reinigung erfolgt ebenfalls durch Umkristallisation.

\* Gefahrstoff! Siehe auch Anhang zu Kapitel 7.2

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift 8 (AAV 8): Synthese der 7-(2-Anilino-4-pyrimidinyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-one **26**

#### Methode A:

7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**38**) (1 äquiv.), ein *N*-Phenylguanidiniumnitrat **65** (1-1.2 äquiv.) und Natriumhydroxid (1-2 äquiv.) werden in 4 ml DMF zum Rückfluss erhitzt.

Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Ansatz zu 50 ml Wasser gegeben. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit 100 ml Wasser gewaschen (wichtig um anorganische Verunreinigungen zu entfernen!) und anschließend aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

#### Methode B:

7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**38**) (1 äquiv.), ein *N*-Phenylguanidiniumnitrat **65** (1-1.2 äquiv.) und Natriumhydroxid (1-2 äquiv.) werden in 4 ml 2-Propanol zum Rückfluss erhitzt. Der nach Abkühlen auf Raumtemperatur entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit 100 ml Wasser gewaschen (wichtig um anorganische Verunreinigungen zu entfernen!) und anschließend aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

#### Methode C:

7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**38**) (1 äquiv.), ein *N*-Phenylguanidiniumnitrat **65** (1-1.2 äquiv.) und Natriumhydroxid (1-2 äquiv.) werden in 2-4 ml DMF in einem geschlossenen Reaktionsgefäß (Volumen: 10 ml) bei 175 °C in der Synthesemikrowelle (150 Watt, Maximaldruck: 290 Psi) gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Ansatz zu 50 ml Wasser gegeben. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit viel Wasser gewaschen (wichtig um anorganische Verunreinigungen zu entfernen!) und anschließend aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

#### Methode D:

7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**38**) (1 äquiv.), ein *N*-Phenylguanidiniumnitrat **65** (1-1.2 äquiv.) und Natriumhydroxid (1-2 äquiv.) werden in 2-4 ml 2-Propanol in einem geschlossenen Reaktionsgefäß (Volumen: 10 ml) bei 140 °C in der Synthesemikrowelle (150 Watt, Maximaldruck: 290 Psi) gerührt. Der nach Abkühlen auf Raumtemperatur entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit viel Wasser gewaschen (wichtig um anorganische Verunreinigungen zu entfernen!) und anschließend aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift 9 (AAV 9): Synthese der 7-(2-Anilino-6-phenyl-4-pyrimidinyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-one **27**

#### Methode A:

7-[(2*E*)-3-Phenyl-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on **28** (1 äquiv.), ein *N*-Phenylguanidiniumnitrat **65** (1-1.2 äquiv.) und Natriumhydroxid (1-2 äquiv.) werden in 5 ml DMF zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Ansatz zu 50 ml Wasser gegeben. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit 100 ml Wasser gewaschen (wichtig um anorganische Verunreinigungen zu entfernen!) und anschließend aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

#### Methode B:

7-[(2*E*)-3-Phenyl-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on **28** (1 äquiv.), ein *N*-Phenylguanidiniumnitrat **65** (1-1.2 äquiv.) und Natriumhydroxid (1-2 äquiv.) werden in 4 ml 2-Propanol zum Rückfluss

erhitzt. Der nach Abkühlen auf Raumtemperatur entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit 100 ml Wasser gewaschen (wichtig um anorganische Verunreinigungen zu entfernen!) und anschließend aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

Methode C:

7-[(2*E*)-3-Phenyl-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on **28** (1 äquiv.), ein *N*-Phenylguanidiniumnitrat **65** (1-1.2 äquiv.) und Natriumhydroxid (1-2 äquiv.) werden in 2-4 ml DMF in einem geschlossenen Reaktionsgefäß (Volumen: 10 ml) bei 175 °C in der Synthesemikrowelle (150 Watt, Maximaldruck: 290 Psi) gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Ansatz zu 50 ml Wasser gegeben. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit 100 ml Wasser gewaschen (wichtig um anorganische Verunreinigungen zu entfernen!) und anschließend aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 10 (AAV 10): Synthese der 7-[(2*E*)-3-Phenyl-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-one **28**

In einem Reagenzglas werden ca. 2 ml Benzaldehyd bzw. Benzaldehyd-Derivat **68** fünfmal mit je 3 ml einer gesättigten Natriumcarbonat-Lösung gewaschen (Überprüfung der Reinheit mittels Brechungsindex; Feststoffe werden keiner Reinigung unterzogen).

Zu dem gereinigten Benzaldehyd bzw. Benzaldehyd-Derivat **68** (2 mmol) werden 7-Acetyl-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**15**) (2 mmol) und 2.5 ml Ethanol zugegeben. Unter Rühren und Eiskühlung wird eine 5.5%ige Kaliumhydroxid-Lösung zugesetzt, bis der Ansatz alkalisch

reagiert (pH 9, Überprüfung mittels pH-Papier!). Man lässt die Suspension 15 min im Eisbad und anschließend mehrere Stunden bei Raumtemperatur rühren. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 11 (AAV 11): Synthese der 7-(1,5-Diphenyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-one **29**

Ein 7-[(2*E*)-3-Phenyl-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on **28** (1 mmol) und ein ausgewähltes Phenylhydrazin\* **34** (1.1 oder 1.2 mmol) [oder ein ausgewähltes Phenylhydrazinhydrochlorid (1.1 oder 1.2 mmol) und Natriumacetat (1.1 oder 1.2 mmol)] werden in 2-3 ml Eisessig in einem geschlossenen Reaktionsgefäß (Volumen: 10 ml) für 1 bis 2 h bei 150 °C in der Synthesemikrowelle (150 Watt, Maximaldruck: 290 Psi) gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Ansatz zu 50 ml Wasser gegeben. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit 60 ml Wasser gewaschen und getrocknet. Der Niederschlag wird ohne Reinigung für die nachfolgende Synthese eingesetzt.

Der Niederschlag wird mit Mangan(IV)-oxid (13 mmol) versetzt und in 35 ml getrocknetem Toluol zum Rückfluss erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird der Ansatz über Celite® filtriert und das Adsorbens in 5 Portionen mit insgesamt 90 ml Toluol gewaschen. Das Filtrat wird über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus dem angegebenen Lösungsmittel.

\* Gefahrstoff! Siehe auch Anhang zu Kapitel 7.2

Allgemeine Arbeitsvorschrift 12 (AAV 12): Synthese der *N*-Phenyl-guanidiniumnitrate **65**<sup>i</sup>

Methode A:

40 mmol des entsprechenden Anilin-Derivats\* **35** werden in 10-15 ml Ethanol gerührt. Anschließend werden zunächst 3.6 ml konz. Salpetersäure (65%) und dann 5 ml einer 50%igen wässrigen Cyanamid-Lösung zugetropft. Das Gemisch wird für 18 h zum Rückfluss erhitzt. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert. Sollte die Niederschlagsbildung ausbleiben, wird der Ansatz gekühlt und auf 200 ml gekühlten Diethylether gegossen. Anschließend wird der entstandene Kristallbrei zügig abgesaugt. Es ist darauf zu achten, dass der Niederschlag mit Ether bedeckt bleibt. Die Reinigung erfolgt ebenfalls durch Umkristallisation.

Methode B:

10 mmol des entsprechenden Anilin-Derivats\* **35** werden in 3 ml Ethanol gerührt. Anschließend werden zunächst 1.0 ml konz. Salpetersäure (65%) und dann 1.3 ml einer 50%igen wässrigen Cyanamid-Lösung zugetropft. Das Gemisch wird bei 150 °C für 15-30 min in der Synthesemikrowelle (Volumen des Reaktionsgefäßes: 10 ml, 150 Watt, Maximaldruck: 290 Psi) gerührt. Der Ansatz wird gekühlt und auf 50 ml gekühlten Diethylether gegossen. Anschließend wird der entstandene Kristallbrei zügig abgesaugt. Es ist darauf zu achten, dass der Niederschlag mit Ether bedeckt bleibt. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus dem angegebenen Lösungsmittel.

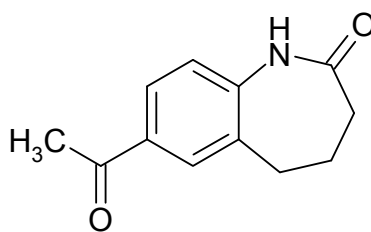
\* Gefahrstoff! Siehe auch Anhang zu Kapitel 7.2

<sup>i</sup> Die Arylguanidiniumnitrate wurden in Zusammenarbeit mit Simone Kohfeld hergestellt.

## Synthesevorschrift für das Methansulfonsäure/Phosphorpentoxid-Reagenz

90 g (937 mmol) Methansulfonsäure und 9 g (63 mmol) Phosphorpentoxid werden unter Lichtschutz in einem Kolben mit Calciumchlorid-Trockenrohr über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Noch vorhandener Feststoff wird durch Filtrieren abgetrennt.

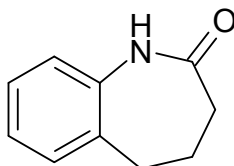
### 7-Acetyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (15)



Zu einer Mischung aus 4.79 g (29.7 mmol) 1,3,4,5-Tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (**16**), 100 ml Schwefelkohlenstoff und 22.49 g (168.7 mmol) wasserfreiem Aluminiumchlorid werden bei Raumtemperatur unter Rühren 5.7 ml (80 mmol) Acetylchlorid zugetropft. Anschließend wird das Reaktionsgemisch für 3 h bei 60 °C gerührt. Der Schwefelkohlenstoff wird am Rotationsverdampfer im Vakuum entfernt und der rotbraune, harzige Rückstand zu 100 g eines Eis-/Wasser-Gemischs gegeben (Vorsicht: Wärmeentwicklung!). Der bräunliche Niederschlag wird in Dichlormethan aufgenommen und die organische Phase nach dreimaligem Waschen mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung und einmaligem Waschen mit Wasser am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Nach Umkristallisation aus Ethylacetat erhält man 4.04 g (67%) eines beigefarbenen Pulvers.

Schmp.: 166 °C (Lit.<sup>90</sup>: einmaliges Umkristallisieren 159.5-162 °C, nach weiterem Umkristallisieren 164-166 °C).

1,3,4,5-Tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (16)

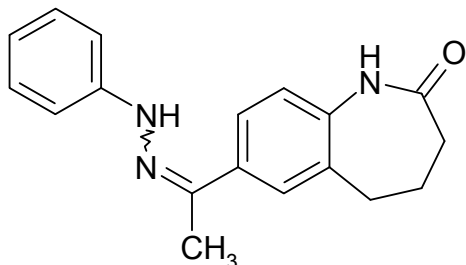


Zu einer Mischung aus 14.62 g (100 mmol)  $\alpha$ -Tetralon (**33**) in 70 ml Eisessig werden unter Rühren 8.45 g (130 mmol) Natriumazid zugegeben. Anschließend werden 15 ml konzentrierte Schwefelsäure über 1 h zugetropft. Dabei wird die Temperatur durch Außenkühlung mit Eis/Wasser bei 25-30 °C gehalten. Nach Beendigung der Schwefelsäurezugabe wird das Reaktionsgemisch für 30 min auf 50-60 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Suspension vorsichtig zu 750 ml 10%iger Natriumcarbonat-Lösung gegeben. Der bräunliche Niederschlag wird abgesaugt und mit wenig eiskaltem Methanol gewaschen. Nach Umkristallisation aus Ethylacetat erhält man 10.75 g (67%) farblose Kristalle.

Schmp.: 141 °C (Lit<sup>153</sup>: vor dem Umkristallisieren 139-140 °C, nach dem Umkristallisieren 141 °C).



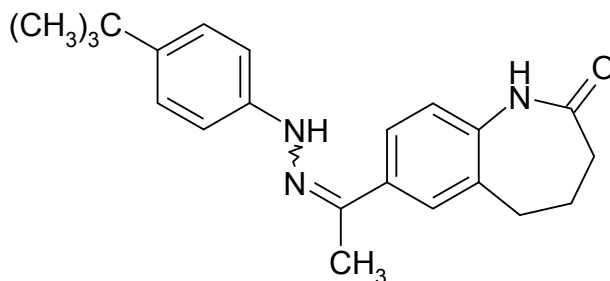
7-(1-*N*-Phenylethanhydrazonoyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (19a)



Durchführung nach AAV 1 mit 508 mg (2.5 mmol) 7-Acetyl-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**15**) und 406 mg (3.75 mmol) Phenylhydrazin (**34a**). Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 480 mg (65%) gelbe Kristalle.

Schmp.: 201 °C; IR (KBr): 3271 cm<sup>-1</sup> (NH), 3172 cm<sup>-1</sup> (NH), 3035 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2967 cm<sup>-1</sup>, 2940 cm<sup>-1</sup>, 2894 cm<sup>-1</sup> und 2852 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1649 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.11 - 2.17 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.24 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.72 - 2.76 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.73 - 6.77 (m, 1 H, ArH), 6.97 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.19 - 7.25 (m, 4 H, ArH), 7.64 (dd, 1 H, *J* = 8.2/2.1 Hz, ArH), 7.67 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz, ArH), 9.20 (s, 1 H, NH), 9.55 (s, 1 H, NH); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 12.8 (CH<sub>3</sub>); 27.8, 30.1, 33.0 (CH<sub>2</sub>); 112.7 (2C), 118.7, 121.3, 124.0, 126.4, 128.8 (2C) (tert. C); 133.3, 135.6, 138.3, 140.3, 146.1, 173.2 (quart. C); C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O [293.36]; ber. C 73.69, H 6.53, N 14.32; gef. C 73.70, H 6.57, N 14.37; HPLC: t<sub>s</sub>: 1.44 min; Reinheit: 98.9%/98.7% [ACN:H<sub>2</sub>O (70:30); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t<sub>m</sub>(DMSO): 1.05 min; 100%-Methode].

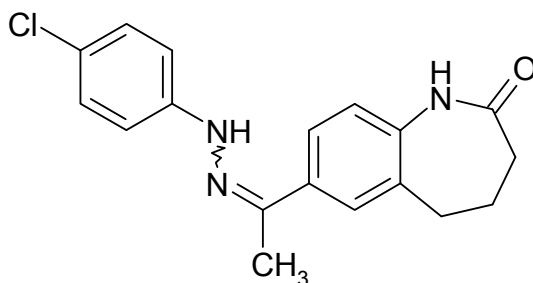
7-[1-*N*-(4-*tert*-Butylphenyl)ethanhydrazonoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**19b**)



Durchführung nach AAV 1 mit 508 mg (2.5 mmol) 7-Acetyl-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**15**), 753 mg (3.75 mmol) 1-(4-*tert*-Butylphenyl)hydrazinhydrochlorid (**34b**) und 308 mg (3.75 mmol) Natriumacetat. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 306 mg (35%) hellgelbe Kristalle.

Schmp.: 200 °C; IR (KBr): 3297 cm<sup>-1</sup> (NH), 3177 cm<sup>-1</sup> (NH), 3038 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2949 cm<sup>-1</sup>, 2902 cm<sup>-1</sup> und 2868 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1650 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.26 (s, 9 H, 3x CH<sub>3</sub>), 2.11 - 2.20 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.22 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.72 - 2.75 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.96 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.13 - 7.16 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.21 - 7.24 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.62 (dd, 1 H, *J* = 8.3/2.1 Hz, ArH), 7.66 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz, ArH), 9.11 (s, 1 H, NH), 9.54 (s, 1 H, NH); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 12.7, 31.4 (3C) (CH<sub>3</sub>); 27.8, 30.1, 33.0 (CH<sub>2</sub>); 112.5 (2C), 121.3, 123.9, 125.4 (2C), 126.3 (tert. C); 33.6, 133.2, 135.7, 138.1, 139.6, 140.9, 143.8, 173.2 (quart. C); C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O [349.47]; ber. C 75.61, H 7.79, N 12.02; gef. C 75.36, H 7.88, N 11.98; HPLC: t<sub>s</sub>: 3.47 min; Reinheit: 96.3%/95.7% [ACN:H<sub>2</sub>O (60:40); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t<sub>m</sub>(DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

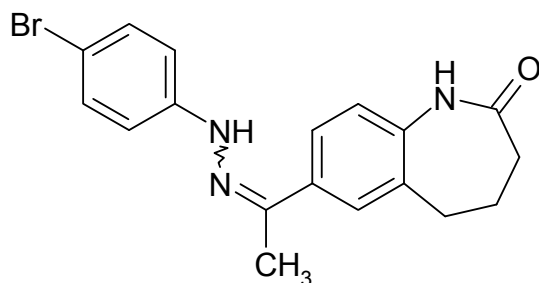
7-[1-*N*-(4-Chlorphenyl)ethanhydrazonoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**19c**)



Durchführung nach AAV 1 mit 508 mg (2.5 mmol) 7-Acetyl-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**15**), 671 mg (3.75 mmol) 1-(4-Chlorphenyl)hydrazinhydrochlorid (**34c**) und 308 mg (3.75 mmol) Natriumacetat. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 566 mg (69%) hellgelbe Kristalle.

Schmp.: 204 °C; IR (KBr): 3352 cm<sup>-1</sup> (NH), 3201 cm<sup>-1</sup> (NH), 3083 cm<sup>-1</sup> und 3045 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2930 cm<sup>-1</sup> und 2862 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1669 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.11 - 2.20 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.24 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.70 - 2.75 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.97 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.24 („s“, 4 H, ArH), 7.64 (dd, 1 H, *J* = 8.2/2.1 Hz, ArH), 7.67 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz, ArH), 9.35 (s, 1 H, NH), 9.56 (s, 1 H, NH); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 12.9 (CH<sub>3</sub>); 27.8, 30.1, 33.0 (CH<sub>2</sub>); 114.1 (2C), 121.3, 124.1, 126.5, 128.6 (2C) (tert. C); 121.9, 133.3, 135.3, 138.5, 141.3, 145.0, 173.2 (quart. C); C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O [327.81]; ber. C 65.95, H 5.53, N 12.82; gef. C 65.70, H 5.50, N 12.51; HPLC: t<sub>s</sub>: 2.72 min; Reinheit: 99.2%/98.7% [ACN:H<sub>2</sub>O (60:40); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t<sub>m</sub>(DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

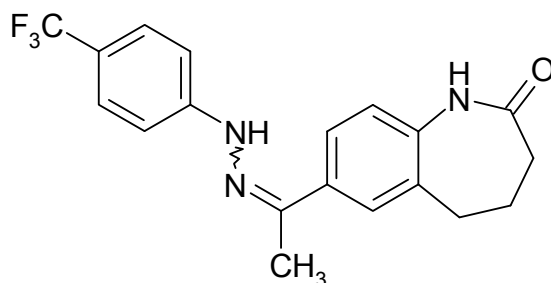
7-[1-*N*-(4-Bromphenyl)ethanhydrazonoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**19d**)



Durchführung nach AAV 1 mit 508 mg (2.5 mmol) 7-Acetyl-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**15**), 838 mg (3.75 mmol) 1-(4-Bromphenyl)hydrazinhydrochlorid (**34d**) und 308 mg (3.75 mmol) Natriumacetat. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 705 mg (76%) rotbraune Kristalle.

Schmp.: 205 °C; IR (KBr): 3337 cm<sup>-1</sup> (NH), 3181 cm<sup>-1</sup> (NH), 3037 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2929 cm<sup>-1</sup> und 2865 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1664 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.08 - 2.21 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.24 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.72 - 2.75 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.97 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.16 - 7.22 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.34 - 7.38 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.64 (dd, 1 H, *J* = 8.2/2.1 Hz, ArH), 7.67 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz, ArH), 9.36 (s, 1 H, NH), 9.56 (s, 1 H, NH); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 12.9 (CH<sub>3</sub>); 27.8, 30.1, 33.0 (CH<sub>2</sub>); 114.7 (2C), 121.3, 124.1, 126.5, 131.5 (2C) (tert. C); 109.6, 133.3, 135.3, 138.5, 141.1, 145.4, 173.2 (quart. C); C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>3</sub>O [372.26]; ber. C 58.08, H 4.87, N 11.29; gef. C 57.98, H 4.89, N 11.22; HPLC: t<sub>s</sub>: 2.98 min; Reinheit: 98.3%/97.7% [ACN:H<sub>2</sub>O (60:40); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t<sub>m</sub>(DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

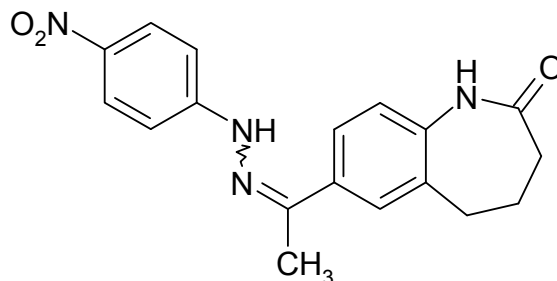
7-{1-*N*-[4-(Trifluormethyl)phenyl]ethanhydrazonoyl-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**19e**)



Durchführung nach AAV 1 mit 406 mg (2 mmol) 7-Acetyl-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**15**) und 639 mg (3 mmol) 1-(4-(Trifluormethylphenyl)hydrazin (**34e**). Nach Umkristallisation aus Ethylacetat erhält man 368 mg (51%) hellgelbe Kristalle.

Schmp.: 231 °C; IR (KBr): 3278 cm<sup>-1</sup> (NH), 3182 cm<sup>-1</sup> (NH), 3037 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2947 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1649 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.12 - 2.18 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.29 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.73 - 2.77 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.99 (d, 1 H, *J* = 8.1 Hz, ArH), 7.36 - 7.38 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.53 - 7.55 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.68 (dd, 1 H, *J* = 8.2/2.1 Hz, ArH), 7.71 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz, ArH), 9.59 (s, 1 H, NH), 9.69 (s, 1 H, NH); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 13.1 (CH<sub>3</sub>); 27.8, 30.1, 33.0 (CH<sub>2</sub>); 112.4 (2C), 121.3, 124.3, 126.2 („d“ *J*<sub>C,F</sub> = 3.8 Hz) (2C), 126.7 (tert. C); 118.4 („d“, *J*<sub>C,F</sub> = 31.6 Hz), 126.4, 133.3, 135.1, 138.8, 143.0, 149.0, 173.2 (quart. C); C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O [361.36], ber. C 63.15, H 5.02, N 11.63; gef. C 63.14, H 5.01, N 11.40; HPLC: t<sub>s</sub>: 2.95 min; Reinheit: 98.1%/97.3% [ACN:H<sub>2</sub>O (60:40); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t<sub>m</sub>(DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

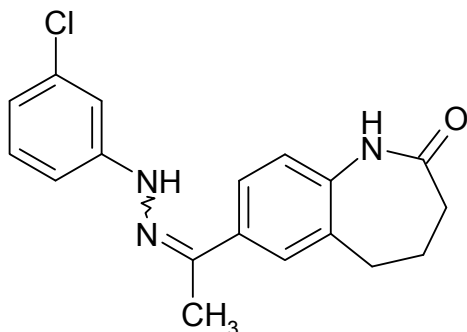
7-[1-*N*-(4-Nitrophenyl)ethanhydrazonoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (19f)



Durchführung nach AAV 1 mit 508 mg (2.5 mmol) 7-Acetyl-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**15**) und 574 mg (3.75 mmol) 1-(4-Nitrophenyl)hydrazin (**34f**). Nach Aufkochen in Ethylacetat erhält man 650 mg (77%) eines orangefarbenen Pulvers.

Schmp.: 286 °C; IR (KBr): 3349 cm<sup>-1</sup> (NH), 3285 cm<sup>-1</sup> (NH), 1657 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.13 - 2.19 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.33 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.72 - 2.79 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.01 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.35 - 7.38 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.71 (dd, 1 H, *J* = 8.2/2.0 Hz, ArH), 7.75 (d, 1 H, *J* = 1.8 Hz, ArH), 8.13 - 8.15 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 9.63 (s, 1 H, NH), 10.21 (s, 1 H, NH); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 13.4 (CH<sub>3</sub>); 27.8, 30.1, 33.0 (CH<sub>2</sub>); 112.0, 121.3, 124.7, 125.9 (2C), 127.1 (tert. C; ein C nicht detektiert bei 864 Scans); 133.4, 134.5, 138.4, 139.3, 145.9, 151.3, 173.2 (quart. C); C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [338.36]; ber. C 63.89, H 5.36, N 16.56; gef. C 63.57, H 5.37, N 16.52; HPLC: t<sub>s</sub>: 2.99 min; Reinheit: 96.2%/97.8% [ACN:H<sub>2</sub>O (60:40); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t<sub>m</sub>(DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

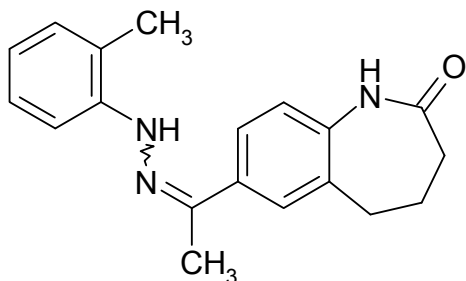
7-[1-*N*-(3-Chlorphenyl)ethanhydrazonoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**19g**)



Durchführung nach AAV 1 mit 508 mg (2.5 mmol) 7-Acetyl-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**15**), 671 mg (3.75 mmol) 1-(3-Chlorphenyl)hydrazinhydrochlorid (**34g**) und 308 mg (3.75 mmol) Natriumacetat. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 598 mg (73%) eines hellgelben Pulvers.

Schmp.: 226 °C; IR (KBr): 3294 cm<sup>-1</sup> (NH), 1659 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.09 - 2.18 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.25 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.73 - 2.76 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.76 (ddd, 1 H, *J* = 7.4/2.0/1.4 Hz, ArH), 6.98 (d, 1 H, *J* = 8.2 Hz, ArH), 7.16-7.26 (m, 3 H, ArH), 7.64 - 7.67 (m, 2 H, ArH), 9.41 (s, 1 H, NH), 9.57 (s, 1 H, NH); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 13.0 (CH<sub>3</sub>); 27.8, 30.1, 33.0 (CH<sub>2</sub>); 111.4, 112.0, 118.1, 121.3, 124.2, 126.6, 130.5 (tert. C); 133.3, 133.5, 135.2, 138.6, 142.0, 147.5, 173.2 (quart. C); C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O [327.81]; ber. C 65.95, H 5.53, N 12.82; gef. C 65.67, H 5.59, N 12.75; HPLC: t<sub>s</sub>: 2.49 min; Reinheit: 96.0%/95.2% [ACN:H<sub>2</sub>O (60:40); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t<sub>m</sub>(DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

7-[1-*N*-(2-Methylphenyl)ethanhydrazonoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**19h**)



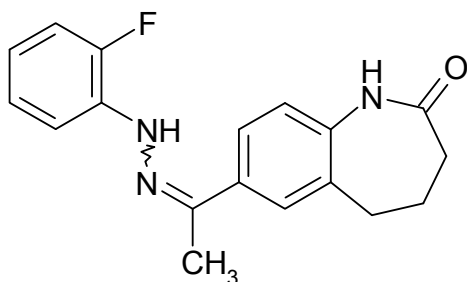
Durchführung nach AAV 1 mit 508 mg (2.5 mmol) 7-Acetyl-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**15**), 595 mg (3.75 mmol) 1-(2-Methylphenyl)hydrazinhydrochlorid (**34h**) und 308 mg (3.75 mmol) Natriumacetat. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 470 mg (61%) eines hellgelben Pulvers.

Schmp.: 193 °C; IR (KBr): 3383 cm<sup>-1</sup> (NH), 3178 cm<sup>-1</sup> (NH), 3047 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2942 cm<sup>-1</sup> und 2864 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1667 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.12 - 2.19 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.27 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.30 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.73 - 2.76 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.75 („dt“, 1 H, *J* = 7.3/1.2 Hz, ArH), 6.98 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.08 („d“, 1 H, *J* = 7.3 Hz, ArH), 7.14 („t“, 1 H, *J* = 7.5 Hz, ArH), 7.50 („d“, 1 H, *J* = 7.3 Hz, ArH), 7.68 und 7.70 (dd, 1 H, *J* = 8.2/2.1 Hz, ArH und d, 1 H, *J* = 2.0 Hz, ArH; Überlagerung), 7.90 (s, 1 H, NH), 9.57 (s, 1 H, NH); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 12.4, 17.0 (CH<sub>3</sub>); 27.8, 30.1, 33.0 (CH<sub>2</sub>); 113.0, 119.3, 121.4, 124.2, 126.5, 126.6, 130.2 (tert. C); 122.0, 133.3, 135.4, 138.6, 142.8, 143.6, 173.2 (quart. C); C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O [307.39]; ber. C 74.24, H 6.89, N 13.67; gef. C 73.83, H 6.81, N 13.46; HPLC: t<sub>s</sub>: 2.49 min; Reinheit: 97.2%/96.4% [ACN:H<sub>2</sub>O (60:40); 15 min;



Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm;  $t_m$ (DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

7-[1-*N*-(2-Fluorphenyl)ethanhydrazonoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**19i**)

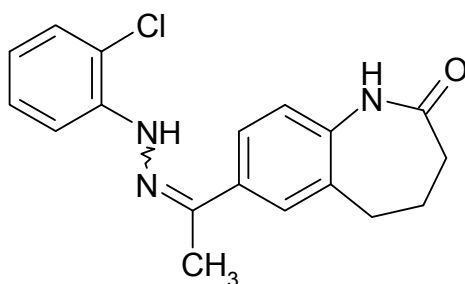


Durchführung nach AAV 1 mit 508 mg (2.5 mmol) 7-Acetyl-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**15**), 610 mg (3.75 mmol) 1-(2-Fluorphenyl)hydrazinhydrochlorid (**34i**) und 308 mg (3.75 mmol) Natriumacetat. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 307 mg (39%) eines hellgelben Pulvers.

Schmp.: 200 °C; IR (KBr): 3376  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 3170  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 3050  $\text{cm}^{-1}$  (CH aromatisch), 2944  $\text{cm}^{-1}$  (CH aliphatisch), 1667  $\text{cm}^{-1}$  (C=O);  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 2.12 - 2.20 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 2.30 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.73 - 2.77 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 6.78 - 6.84 (m, 1 H, ArH), 6.99 (d, 1 H,  $J = 8.1$  Hz, ArH), 7.13 und 7.17 („t“, 1 H,  $J = 8.4$  Hz, ArH und dd, 1 H,  $J = 8.1/1.3$  Hz, ArH; Überlagerung), 7.59 („dt“, 1 H,  $J = 8.3/1.5$  Hz, ArH), 7.68 (dd, 1 H,  $J = 8.1/2.0$  Hz, ArH), 7.72 (d, 1 H,  $J = 2.0$  Hz, ArH), 8.57 („d“, 1 H,  $J = 1.3$  Hz, NH), 9.59 (s, 1 H, NH);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 100.6 MHz):  $\delta$  (ppm) = 12.9 ( $\text{CH}_3$ ); 27.8, 30.1, 33.0 ( $\text{CH}_2$ ); 114.9 (d,  $J_{\text{C,F}} =$

18.0 Hz), 115.1 (d,  $J_{C,F} = 3.2$  Hz), 119.2 (d,  $J_{C,F} = 7.1$  Hz), 121.3, 124.4, 124.8 (d,  $J_{C,F} = 3.0$  Hz), 126.7 (tert. C); 133.3, 134.3 (d,  $J_{C,F} = 9.4$  Hz), 135.1, 138.8, 144.7, 149.9 (d,  $J_{C,F} = 239.7$  Hz), 173.2 (quart. C);  $C_{18}H_{18}FN_3O$  [311.35]; ber. C 69.44, H 5.83, N 13.50; gef. C 69.19, H 5.78, N 13.33; HPLC:  $t_s$ : 2.40 min; Reinheit: 99.3%/99.5% [ACN:H<sub>2</sub>O (60:40); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm;  $t_m$ (DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

7-[1-*N*-(2-Chlorphenyl)ethanhydrazonoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**19j**)

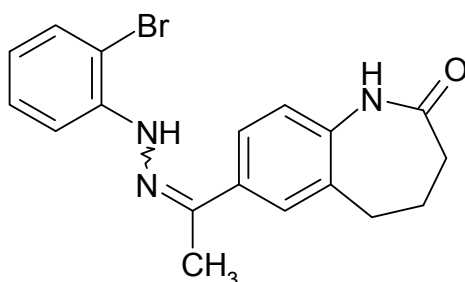


Durchführung nach AAV 1 mit 508 mg (2.5 mmol) 7-Acetyl-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**15**), 671 mg (3.75 mmol) 1-(2-Chlorphenyl)hydrazinhydrochlorid (**34j**) und 308 mg (3.75 mmol) Natriumacetat. Nach Umkristallisation aus Ethylacetat erhält man 488 mg (60%) eines hellgelben Pulvers.

Schmp.: 212 °C; IR (KBr): 3375 cm<sup>-1</sup> (NH), 3177 cm<sup>-1</sup> (NH), 3040 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2941 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1667 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 2.12 - 2.18 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.30 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.74 - 2.77 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.86 („dt“, 1 H,  $J = 7.8/1.5$  Hz, ArH), 7.00 (d, 1 H,  $J = 8.1$  Hz, ArH), 7.30 („dt“, 1 H,  $J = 8.4/1.3$  Hz, ArH), 7.37

(dd, 1 H,  $J = 7.8/1.5$  Hz, ArH), 7.63 (dd, 1 H,  $J = 8.1/1.5$  Hz, ArH), 7.71 (dd, 1 H,  $J = 8.1/2.0$  Hz, ArH), 7.73 (d, 1 H,  $J = 2.0$  Hz, ArH), 8.17 (s, 1 H, NH), 9.60 (s, 1 H, NH);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , 100.6 MHz):  $\delta$  (ppm) = 12.2 ( $\text{CH}_3$ ); 27.5, 29.8, 32.7 ( $\text{CH}_2$ ); 114.3, 119.8, 121.1, 124.2, 126.9, 128.1, 129.1 (tert. C); 117.3, 133.4, 134.7, 139.1, 141.4, 145.1, 173.2 (quart. C);  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}$  [327.81]; ber. C 65.95, H 5.53, N 12.82; gef. C 65.61, H 5.54, N 12.43; HPLC:  $t_{\text{s}}$ : 3.20 min; Reinheit: 99.9%/99.8% [ACN:H<sub>2</sub>O (60:40); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm;  $t_{\text{m}}$ (DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

7-[1-*N*-(2-Bromphenyl)ethanhydrazonoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**19k**)

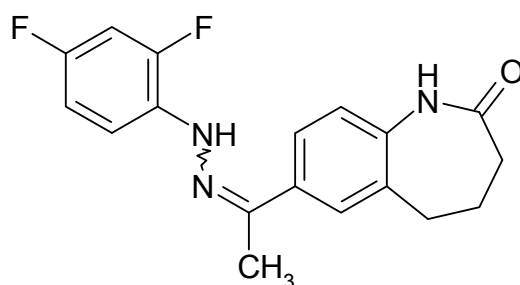


Durchführung nach AAV 1 mit 508 mg (2.5 mmol) 7-Acetyl-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**15**), 838 mg (3.75 mmol) 1-(2-Bromphenyl)hydrazinhydrochlorid (**34k**) und 308 mg (3.75 mmol) Natriumacetat. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 683 mg (73%) hellgelbe Kristalle.

Schmp.: 218 °C; IR (KBr): 3358  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 3183  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 3077  $\text{cm}^{-1}$  (CH aromatisch), 2922  $\text{cm}^{-1}$  und 2861  $\text{cm}^{-1}$  (CH aliphatisch), 1672  $\text{cm}^{-1}$  (C=O);  $^1\text{H}$ -NMR ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 2.12 - 2.20 (m, 4 H,

CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.31 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.74 - 2.77 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.79 (ddd, 1 H,  $J = 8.9/7.4/1.6$  Hz, ArH), 7.00 (d, 1 H,  $J = 8.3$  Hz, ArH), 7.34 („dt“, 1 H,  $J = 8.4/1.3$  Hz, ArH), 7.53 (dd, 1 H,  $J = 7.9/1.4$  Hz, ArH), 7.61 (dd, 1 H,  $J = 8.2/1.5$  Hz, ArH), 7.70 (dd, 1 H,  $J = 8.2/2.1$  Hz, ArH), 7.73 (d, 1 H,  $J = 2.0$  Hz, ArH), 8.05 (s, 1 H, NH), 9.59 (s, 1 H, NH); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 100.6 MHz):  $\delta$  (ppm) = 12.3 (CH<sub>3</sub>); 27.8, 30.1, 33.0 (CH<sub>2</sub>); 114.7, 120.7, 121.3, 124.5, 126.9, 128.7, 132.2 (tert. C); 107.4, 133.4, 134.6, 139.1, 142.2, 144.9, 173.2 (quart. C); C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>3</sub>O [372.26]; ber. C 58.08, H 4.87, N 11.29; gef. C 57.94, H 4.83, N 11.18; HPLC:  $t_s$ : 6.63 min; Reinheit: 99.0%/99.4% [ACN:H<sub>2</sub>O (60:40); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm;  $t_m$ (DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

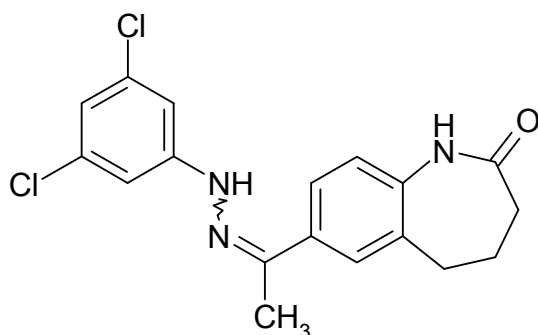
7-[1-*N*-(2,4-Difluorphenyl)ethanhydrazonoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**19I**)



Durchführung nach AAV 1 mit 406 mg (2 mmol) 7-Acetyl-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**15**), 542 mg (3 mmol) 1-(2,4-Difluorphenyl)hydrazinhydrochlorid (**34I**) und 246 mg (3 mmol) Natriumacetat. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 538 mg (82%) eines hellgelben Pulvers.

Schmp.: 228 °C; IR (KBr): 3376 cm<sup>-1</sup> (NH), 3190 cm<sup>-1</sup> (NH), 3044 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2941 cm<sup>-1</sup> und 2865 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1666 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.12 - 2.18 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.29 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.73 - 2.76 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.97 - 7.04 (m, 2 H, ArH), 7.22 (m, 1 H, ArH), 7.57 (m, 1 H, ArH), 7.65 (dd, 1 H, *J* = 8.2/2.1 Hz, ArH), 7.70 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz, ArH), 8.56 (s, 1 H, NH), 9.58 (s, 1 H, NH); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 13.0 (CH<sub>3</sub>); 27.8, 30.1, 33.0 (CH<sub>2</sub>); 103.5 (dd, *J*<sub>C,F</sub> = 26.8/22.8 Hz), 110.9 (dd, *J*<sub>C,F</sub> = 21.6/3.4 Hz), 115.4 (dd, *J*<sub>C,F</sub> = 8.6/4.5 Hz), 121.1, 124.1, 126.5 (tert. C); 131.3 („t“, *J*<sub>C,F</sub> = 3 Hz), 133.3, 135.0, 138.9, 145.0, 149.3 (dd, *J*<sub>C,F</sub> = 243.6/12.2 Hz), 155.1 (dd, *J*<sub>C,F</sub> = 237.4/11.0 Hz), 173.2 (quart. C); C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O [329.34]; ber. C 65.64, H 5.20, N 12.76; gef. C 65.24, H 5.20, N 12.74; HPLC: t<sub>s</sub>: 1.95 min; Reinheit: 99.4%/99.6% [ACN:H<sub>2</sub>O (60:40); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t<sub>m</sub>(DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

7-[1-*N*-(3,5-Dichlorphenyl)ethanhydrazonoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**19m**)

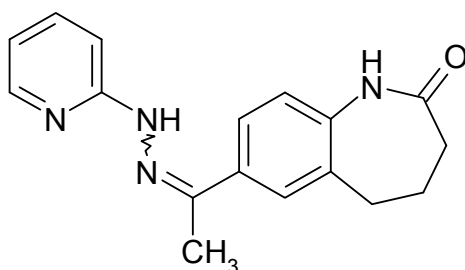


Durchführung nach AAV 1 mit 508 mg (2.5 mmol) 7-Acetyl-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**15**), 801 mg (3.75 mmol) 1-(3,5-Dichlorphenyl)hydrazinhydrochlorid (**34m**) und 308 mg (3.75 mmol)

Natriumacetat. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 586 mg (65%) eines hellgelben Pulvers.

Schmp.: 265 °C; IR (KBr): 3286  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 3188  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 3063  $\text{cm}^{-1}$  (CH aromatisch), 2945  $\text{cm}^{-1}$  (CH aliphatisch), 1655  $\text{cm}^{-1}$  (C=O);  $^1\text{H}$ -NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 2.10 - 2.23 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 2.26 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.73 - 2.76 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 6.85 (t, 1 H,  $J = 1.8$  Hz, ArH), 6.99 (d, 1 H,  $J = 8.8$  Hz, ArH), 7.21 (d, 2 H,  $J = 1.8$  Hz, ArH), 7.65 - 7.68 (m, 2 H, ArH), 9.60 (s, 2 H, 2x NH);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 100.6 MHz):  $\delta$  (ppm) = 13.3 ( $\text{CH}_3$ ); 27.8, 30.1, 33.0 ( $\text{CH}_2$ ); 110.8 (2C), 117.3, 121.4, 124.4, 126.8 (tert. C); 133.3, 134.4 (2C), 134.8, 138.9, 143.6, 148.2, 173.2 (quart. C);  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$  [362.25]; ber. C 59.68, H 4.73, N 11.60; gef. C 59.63, H 4.76, N 11.36; HPLC:  $t_s$ : 5.22 min; Reinheit: 97.4%/96.9% [ACN: $\text{H}_2\text{O}$  (60:40); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm;  $t_m$ (DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

7-[1-*N*-(2-Pyridinyl)ethanhydrazonoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (19n)

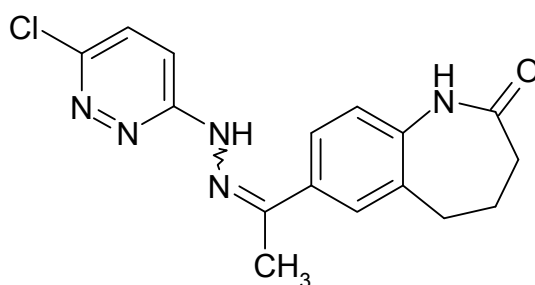


102 mg (0.5 mmol) 7-Acetyl-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (15), 109 mg (1 mmol) 2-Hydrazinopyridin (34n) und 3 g Polyphosphorsäure werden unter Rühren langsam auf 120 °C erwärmt und 2 h bei dieser Temperatur gehalten. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur

wird der Ansatz zu 100 g eines Eis-/Wasser-Gemisches gegeben, mit Natronlauge (2M) neutralisiert und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 60 mg (41%) eines rotbraunen Pulvers.

Schmp.: 262 °C; IR (KBr): 3188 cm<sup>-1</sup> (NH), 3025 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2951 cm<sup>-1</sup> und 2859 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1660 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.11 - 2.27 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.28 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.73 - 2.76 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.78 (ddd, 1 H, *J* = 7.1/4.9/0.9 Hz, ArH), 6.98 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.30 („d“, 1 H, *J* = 8.4 Hz, ArH), 7.63-7.67 (m, 2 H, ArH), 7.70 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz, ArH), 8.12-8.14 (m, 1 H, ArH), 9.59 (s, 1 H, NH), 9.68 (s, 1 H, NH); C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O [294.35]; ber. C 69.37, H 6.16, N 19.03; gef. C 69.14, H 6.34, N 18.76; HPLC: *t*<sub>s</sub>: 4.43 min; Reinheit: 97.7%/96.7% [ACN:H<sub>2</sub>O (60:40); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; *t*<sub>m</sub>(DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

7-[1-*N*-(6-Chlor-3-pyridazinyl)ethanhydrazonoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**19o**)

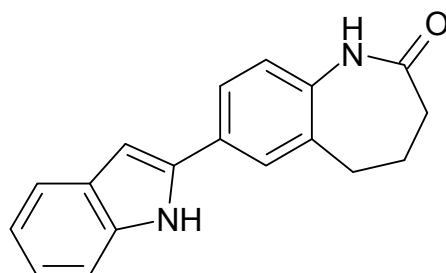


Durchführung nach AAV 1 mit 153 mg (0.75 mmol) 7-Acetyl-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**15**) und 163 mg (1.13 mmol) 3-Chlor-

6-hydrazinopyridazin (**34o**). Nach Umkristallisation aus Ethylacetat/Ethanol erhält man 191 mg (77%) eines hellgelben Pulvers.

Schmp.: 299 °C (Zersetzung); IR (KBr): 3233  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 3095  $\text{cm}^{-1}$  und 3045  $\text{cm}^{-1}$  (CH aromatisch), 2922  $\text{cm}^{-1}$  und 2860  $\text{cm}^{-1}$  (CH aliphatisch), 1655  $\text{cm}^{-1}$  (C=O);  $^1\text{H}$ -NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 2.12 - 2.18 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 2.34 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.73 - 2.76 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 6.98 (d, 1 H,  $J = 8.3$  Hz, ArH), 7.67 - 7.73 (m, 4 H, ArH), 9.60 (s, 1 H, NH), 10.62 (s, 1 H, NH);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 100.6 MHz):  $\delta$  (ppm) = 13.6 ( $\text{CH}_3$ ); 27.8, 30.0, 33.0 ( $\text{CH}_2$ ); 116.4, 121.3, 124.7, 127.1, 129.9 (tert. C); 133.3, 134.5, 139.3, 146.7, 147.5, 159.6, 173.2 (quart. C);  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{O}$  [329.78]; ber. C 58.27, H 4.89, N 21.24; gef. C 58.26, H 4.91, N 21.05; HPLC:  $t_s$ : 2.33 min; Reinheit: 98.0%/98.1% [ACN:H<sub>2</sub>O (40:60); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm;  $t_m$ (DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

7-(1*H*-Indol-2-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**20a**)



Durchführung nach AAV 2 (Methode A) mit 147 mg (0.5 mmol) 7-(1-*N*-Phenylethanhydrazonoyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**19a**) in 4.9 g Polyphosphorsäure. Reaktionsdauer: 3 h. Nach Umkristallisation aus 2-Propanol erhält man 36 mg (26%) rot-brauner Kristalle. Die

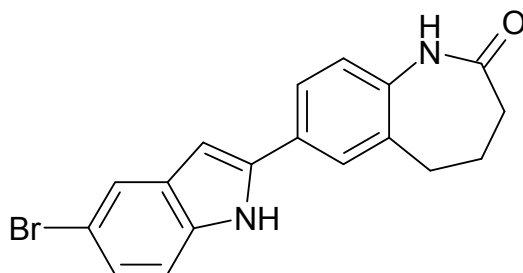


spektroskopischen Daten stimmen mit den unter Methode B gemachten Angaben überein.

Durchführung nach AAV 2 (Methode B) mit 147 mg (0.5 mmol) 7-(1-*N*-Phenylethanhydrazonoyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**19a**) in 2.0 g Methansulfonsäure/Phosphorpentoxid-Gemisch. Reaktionsdauer: 12 h. Der durch Ausfällen und Neutralisation in Wasser entstandene Niederschlag wird in 30 ml Ethylacetat aufgenommen und dreimal mit jeweils 20 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung und einmal mit 20 ml Wasser ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden vereint, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt. Nach Umkristallisation aus Ethanol 70% erhält man 91 mg (66%) rot-brauner Kristalle.

Schmp.: 250 °C; IR (KBr): 3290 cm<sup>-1</sup> (NH), 3170 cm<sup>-1</sup> (NH), 3046 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2945 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1647 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.14 - 2.23 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.75 - 2.78 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.84 (d, 1 H, *J* = 1.3 Hz, ArH), 7.00 - 7.10 (m, 3 H, ArH), 7.39 (dd, 1 H, *J* = 8.1/0.7 Hz, ArH), 7.58 (d, 1 H, *J* = 7.8 Hz, ArH), 7.71 (dd, 1 H, *J* = 8.1/2.0 Hz, ArH), 7.76 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz, ArH), 9.60 (s, 1 H, NH), 11.46 (s, 1 H, NH); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 27.8, 30.1, 33.0 (CH<sub>2</sub>); 98.2, 111.2, 119.3, 119.8, 121.3, 121.9, 123.8, 126.2 (tert. C); 128.6, 128.7, 134.0, 137.0, 137.4, 138.1, 173.2 (quart. C); C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O [276.33]; ber. C 78.24, H 5.84, N 10.14; gef. C 77.85, H 5.81, N 10.04; HPLC: t<sub>s</sub>: 2.39 min; Reinheit: 99.2%/99.0% [ACN:H<sub>2</sub>O (50:50); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t<sub>m</sub>(DMSO): 1.02 min; 100%-Methode].

7-(5-Brom-1*H*-indol-2-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**20b**)



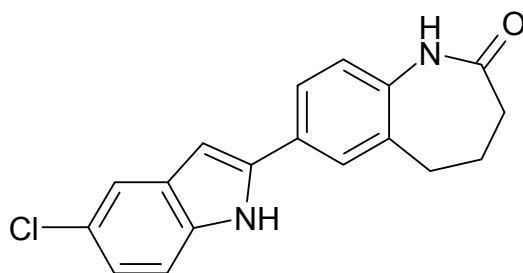
Durchführung nach AAV 2 (Methode A) mit 112 mg (0.3 mmol) 7-[1-*N*-(4-Bromphenyl)ethanhydrazonoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**19d**) in 2.4 g Polyphosphorsäure. Reaktionsdauer: 3 h. Der nach Umkristallisation aus Ethanol erhaltene Niederschlag wird in 5 ml DMSO aufgenommen und zu 30 ml Wasser gegeben. Nach Absaugen des Niederschlags und Trocknen erhält man 44 mg (41%) rot-braunes Pulver. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den unter Methode B gemachten Angaben überein.

Durchführung nach AAV 2 (Methode B) mit 86 mg (0.23 mmol) 7-[1-*N*-(4-Bromphenyl)ethanhydrazonoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**19d**) in 1.5 g Methansulfonsäure/Phosphorpentoxid-Gemisch. Reaktionsdauer: 11 h. Nach Umkristallisation aus Ethylacetat erhält man 46 mg (56%) rot-braune Kristalle.

Schmp.: 290 °C (Zersetzung); IR (KBr): 3298 cm<sup>-1</sup> (NH), 3188 cm<sup>-1</sup> (NH), 3050 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2926 cm<sup>-1</sup> und 2860 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1644 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.19 - 2.23 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.75 - 2.78 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.83 (d, 1 H, *J* = 1.4 Hz, ArH), 7.05 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.19 (dd, 1 H, *J* = 8.6/2.0 Hz, ArH), 7.35 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz, ArH), 7.69 - 7.72 (m, 2 H, ArH), 7.76 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz, ArH), 9.63 (s, 1 H, NH), 11.70 (s, 1 H, NH); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 146

100.6 MHz):  $\delta$  (ppm) = 27.7, 30.1, 33.0 (CH<sub>2</sub>); 97.8, 113.1, 121.9, 123.7, 124.0, 126.5 (tert. C; ein C nicht detektiert bei 1024 Scans; liegt vermutlich mit unter dem Signal bei 121.9 Scans, da dieses im Vergleich zu den restlichen Signalen doppelt so hoch ist); 111.8, 127.9, 130.6, 134.0, 135.7, 138.6, 139.0, 173.2 (quart. C); C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O [355.23]; ber. C 60.86, H 4.26, N 7.89; gef. C 60.57, H 4.49, N 7.58; HPLC:  $t_s$ : 2.71 min; Reinheit: 97.1%/97.3% [ACN:H<sub>2</sub>O (60:40); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm;  $t_m$ (DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

7-(5-Chlor-1*H*-indol-2-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**20c**)



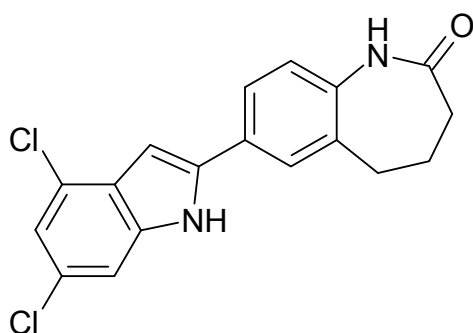
Durchführung nach AAV 2 (Methode A) mit 233 mg (0.71 mmol) 7-[1-*N*-(4-Chlorphenyl)ethanhydrazonoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**19c**) in 8.6 g Polyphosphorsäure. Reaktionsdauer: 2 h. Nach Aufkochen in Ethanol erhält man 104 mg (47%) eines beigefarbenen Pulvers.

Schmp.: 276 °C; IR (KBr): 3425 cm<sup>-1</sup>(NH), 3104 cm<sup>-1</sup> (NH), 2968 cm<sup>-1</sup>, 2923 cm<sup>-1</sup> und 2861 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1685 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 2.14 - 2.21 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.75 - 2.78 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.84 (d, 1 H,  $J$  = 1.5 Hz, ArH), 7.04 und 7.08 (d, 1 H,  $J$  = 8.2 Hz, ArH und dd, 1 H,  $J$  = 8.6/2.1 Hz, ArH; Überlagerung), 7.39 (d, 1 H,  $J$  = 8.6 Hz, ArH), 7.55 (d, 1 H,  $J$  = 2.0 Hz, ArH), 7.72 (dd, 1 H,  $J$  =

8.2/2.1 Hz, ArH), 7.77 (d, 1 H,  $J = 2.0$  Hz, ArH), 9.63 (s, 1 H, NH), 11.69 (s, 1 H, NH);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , 100.6 MHz):  $\delta$  (ppm) = 27.8, 30.1, 33.0 ( $\text{CH}_2$ ); 97.9, 112.6, 118.9, 121.2, 121.9, 124.0, 126.5 (tert. C); 123.8, 128.0, 129.8, 134.0, 135.5, 138.6, 139.1, 173.2 (quart. C);  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}$  [310.78]; ber. C 69.57, H 4.86, N 9.01; gef. C 69.54, H 4.99, N 9.10; HPLC:  $t_{\text{s}}$ : 2.10 min; Reinheit: 99.8%/99.8% [ACN: $\text{H}_2\text{O}$  (60:40); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm;  $t_{\text{m}}(\text{DMSO})$ : 1.03 min; 100%-Methode].

Durchführung nach AAV 2 (Methode B) mit 164 mg (0.5 mmol) 7-[1-*N*-(4-Chlorphenyl)ethanhydrazonoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**19c**) in 2.5 g Methansulfonsäure/Phosphorpentoxid-Gemisch. Reaktionsdauer: 5 h. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 64 mg (41%) eines beigefarbenen Pulvers. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den unter Methode A gemachten Angaben überein.

7-(4,6-Dichlor-1*H*-indol-2-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on  
**(20d)**

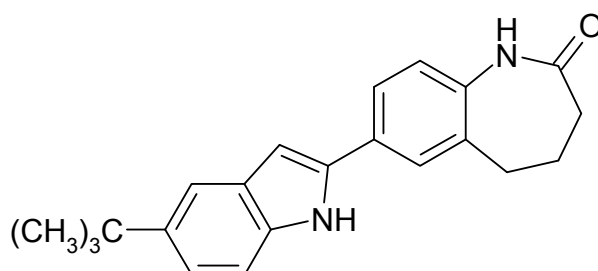


Durchführung nach AAV 2 (Methode A) mit 272 mg (0.75 mmol) 7-[1-*N*-(3,5-Dichlorphenyl)ethanhydrazonoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**19m**) in 9.0 g Polyphosphorsäure. Reaktionsdauer: 2 h. Nach

zweifacher Umkristallisation aus Ethanol und 2-Propanol erhält man 70 mg (27%) eines braunen Pulvers.

Schmp.: 266 °C; IR (KBr): 3204  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 2932  $\text{cm}^{-1}$  und 2866  $\text{cm}^{-1}$  (CH aliphatisch), 1648  $\text{cm}^{-1}$  (C=O);  $^1\text{H}$ -NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 2.15 - 2.24 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 2.76 - 2.79 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 6.93 (s, 1 H, ArH), 7.06 (d, 1 H,  $J = 8.3$  Hz, ArH), 7.16 (d, 1 H,  $J = 1.7$  Hz, ArH), 7.39 (m, 1 H, ArH), 7.76 (dd, 1 H,  $J = 8.2/2.1$  Hz, ArH), 7.83 (d, 1 H,  $J = 2.0$  Hz, ArH), 9.56 (s, 1 H, NH), 12.01 (s, 1 H, NH);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 100.6 MHz):  $\delta$  (ppm) = 19.3, 27.7, 30.1 ( $\text{CH}_2$ ); 96.4, 110.0, 118.9, 121.9, 124.2, 126.7 (tert. C); 124.5, 125.6, 126.2, 127.3, 134.1, 137.6, 139.0, 140.6, 173.2 (quart. C);  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$  [345.22]; ber. C 62.62, H 4.09, N 8.11; gef. C 62.49, H 4.24, N 8.01; HPLC:  $t_s$ : 2.52 min; Reinheit: 99.8%/99.6% [ACN: $\text{H}_2\text{O}$  (70:30); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm;  $t_m$ (DMSO): 1.05 min; 100%-Methode].

7-(5-*tert*-Butyl-1*H*-indol-2-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on  
(20e)

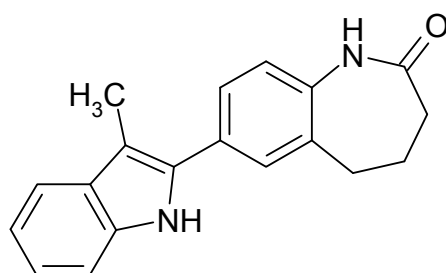


Durchführung nach AAV 2 (Methode B) mit 175 mg (0.5 mmol) 7-[1-*N*-(4-*tert*-Butylphenyl)ethanhydrazonoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**19b**) in 2.5 g Methansulfonsäure/Phosphorpentoxid-Gemisch. Re-

aktionsdauer: 7 h. Nach zweifacher Umkristallisation aus Ethanol erhält man 36 mg (22%) eines orange-braunen Pulvers.

Schmp.: 273 °C; IR (KBr): 3345  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 3056  $\text{cm}^{-1}$  (CH aromatisch), 2947  $\text{cm}^{-1}$ , 2899  $\text{cm}^{-1}$  und 2868  $\text{cm}^{-1}$  (CH aliphatisch), 1655  $\text{cm}^{-1}$  (C=O);  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 1.33 (s, 9 H, 3x  $\text{CH}_3$ ), 2.14 - 2.21 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 2.74 - 2.77 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 6.79 (d, 1 H,  $J = 1.4$  Hz, ArH), 7.02 (d, 1 H,  $J = 8.2$  Hz, ArH), 7.17 (dd, 1 H,  $J = 8.6/1.9$  Hz, ArH), 7.30 (d, 1 H,  $J = 8.5$  Hz, ArH), 7.47 (d, 1 H,  $J = 1.7$  Hz, ArH), 7.68 (dd, 1 H,  $J = 8.2/2.1$  Hz, ArH), 7.73 (d, 1 H,  $J = 1.9$  Hz, ArH), 9.57 (s, 1 H, NH), 11.31 (s, 1 H, NH);  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$  [332.44]; ber. C 79.48, H 7.28, N 8.43; gef. C 78.84, H 7.32, N 7.94; HPLC:  $t_s$ : 2.42 min; Reinheit: 100.0%/99.8% [ACN: $\text{H}_2\text{O}$  (70:30); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm;  $t_m$ (DMSO): 1.05 min; 100%-Methode].

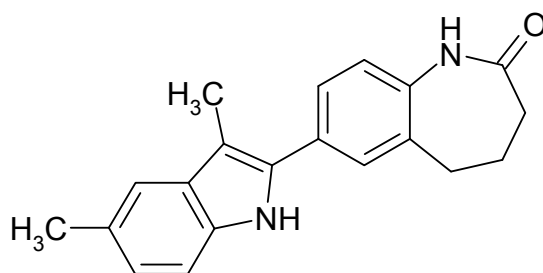
7-(3-Methyl-1*H*-indol-2-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on  
**(21a)**



Durchführung nach AAV 3 mit 217 mg (1 mmol) 7-Propionyl-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**36**) und 162 mg (1.5 mmol) Phenylhydrazin (**34a**). Reaktionsdauer: 4 h. Nach zweifacher Umkristallisation aus Ethanol und Ethanol 70% erhält man 89 mg (31%) eines beige-farbenen Pulvers.

Schmp.: 197 °C; IR (KBr): 3336 cm<sup>-1</sup> (NH), 3172 cm<sup>-1</sup> (NH), 3031 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2930 cm<sup>-1</sup> und 2866 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1649 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.15 - 2.24 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.41 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.75 - 2.80 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.00 („dt“, 1 H, *J* = 7.9/1.0 Hz, ArH), 7.07 - 7.11 (m, 2 H, ArH), 7.34 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz, ArH), 7.52 - 7.57 (m, 3 H, ArH), 9.62 (s, 1 H, NH), 11.09 (s, 1 H, NH); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 9.8 (CH<sub>3</sub>); 27.8, 30.1, 33.0 (CH<sub>2</sub>); 110.9, 118.2, 118.5, 121.4, 121.7, 126.2, 128.6 (tert. C); 106.4, 129.4, 133.4, 133.8, 135.8, 137.7, 173.2 (quart. C; ein C nicht detektiert bei 1024 Scans); C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O [290.36]; ber. C 78.59, H 6.25, N 9.65; gef. C 78.26, H 6.26, N 9.44; HPLC: t<sub>s</sub>: 3.64 min; Reinheit: 99.8%/99.3% [ACN:H<sub>2</sub>O (50:50); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t<sub>m</sub>(DMSO): 1.02 min; 100%-Methode].

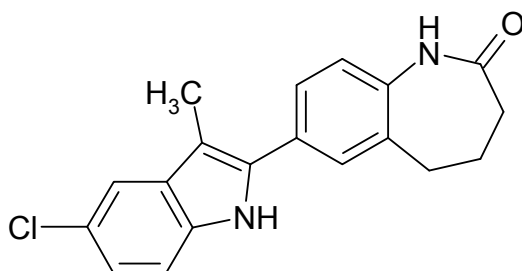
7-(3,5-Dimethyl-1*H*-indol-2-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on  
**(21b)**



Durchführung nach AAV 3 mit 217 mg (1 mmol) 7-Propionyl-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**36**), 238 mg (1.5 mmol) 1-(4-Methylphenyl)hydrazinhydrochlorid (**34p**) und 123 mg (1.5 mmol) Natriumacetat. Reaktionsdauer: 4.5 h. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 156 mg (51%) bräunliche Kristalle.

Schmp.: 213 °C; IR (KBr): 3452 cm<sup>-1</sup> (NH), 3183 cm<sup>-1</sup> (NH), 2971 cm<sup>-1</sup>, 2931 cm<sup>-1</sup> und 2850 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1678 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.13 - 2.24 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.38 und 2.39 (s, 3 H, CH<sub>3</sub> und s, 3 H, CH<sub>3</sub>; Überlagerung), 2.75 - 2.80 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.91 (dd, 1 H, *J* = 8.3/1.3 Hz, ArH), 7.07 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz, ArH), 7.22 (d, 1 H, *J* = 8.1 Hz, ArH), 7.28 („s“ (leichte Aufspaltung in Peakspitze sichtbar), 1 H, ArH), 7.51 (dd, 1 H, *J* = 8.1/2.3 Hz, ArH), 7.54 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz, ArH), 9.60 (s, 1 H, NH), 10.94 (s, 1 H, NH); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 9.9, 21.3 (CH<sub>3</sub>); 27.8, 30.1, 33.0 (CH<sub>2</sub>); 110.6, 117.9, 121.7, 123.0, 126.1, 128.5 (tert. C); 105.9, 126.9, 129.5, 129.6, 133.5, 133.8, 134.3, 137.6, 173.2 (quart. C); C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O [304.39]; ber. C 78.92, H 6.62, N 9.20; gef. C 78.54, H 6.59, N 8.97; HPLC: t<sub>s</sub>: 2.40 min; Reinheit: 99.9%/99.9% [ACN:H<sub>2</sub>O (60:40); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t<sub>m</sub>(DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

7-(5-Chlor-3-methyl-1*H*-indol-2-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**21c**)



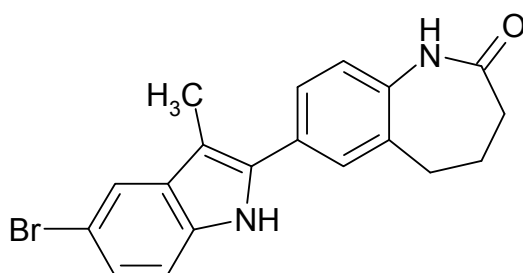
Durchführung nach AAV 3 mit 217 mg (1 mmol) 7-Propionyl-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**36**), 269 mg (1.5 mmol) 1-(4-Chlorphenyl)hydrazinhydrochlorid (**34c**) und 123 mg (1.5 mmol) Natrium-



acetat. Reaktionsdauer: 8 h. Nach Umkristallisation aus Ethanol 70% erhält man 213 mg (66%) gelbbraune Kristalle.

Schmp.: 237 °C; IR (KBr): 3456 cm<sup>-1</sup> (NH), 2945 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1676 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.15 - 2.24 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.38 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.75 - 2.80 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.06 – 7.08 und 7.08 – 7.11 (dd, 1 H, *J* = 8.5/2.1 Hz, ArH und d, 1 H, *J* = 8.2 Hz, ArH; Überlagerung), 7.34 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz, ArH), 7.51 - 7.56 (m, 3 H, ArH), 9.64 (s, 1 H, NH), 11.32 (s, 1 H, NH); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 9.7 (CH<sub>3</sub>); 27.8, 30.1, 33.0 (CH<sub>2</sub>); 112.4, 117.5, 121.2, 121.7, 126.4, 128.7 (tert. C); 106.3, 123.2, 128.8, 130.5, 133.9, 134.2, 135.2, 138.1, 173.2 (quart. C); C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O [324.80]; ber. C 70.26, H 5.28, N 8.62; gef. C 69.93, H 5.32, N 8.33; HPLC: t<sub>s</sub>: 2.91 min; Reinheit: 99.9%/100.0% [ACN:H<sub>2</sub>O (60:40); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t<sub>m</sub>(DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

7-(5-Brom-3-methyl-1*H*-indol-2-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (21d)

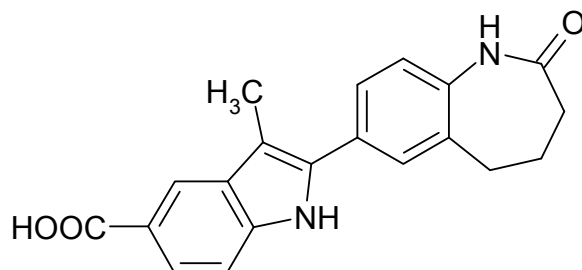


Durchführung nach AAV 3 mit 217 mg (1 mmol) 7-Propionyl-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**36**), 335 mg (1.5 mmol) 1-(4-Bromphenyl)hydrazinhydrochlorid (**34d**) und 123 mg (1.5 mmol) Natrium-

acetat. Reaktionsdauer: 4 h. Nach Umkristallisation aus Ethanol 70% erhält man 133 mg (36%) eines bräunlichen Pulvers.

Schmp.: 239 °C; IR (KBr): 3454  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 3063  $\text{cm}^{-1}$  (CH aromatisch), 2945  $\text{cm}^{-1}$  (CH aliphatisch), 1676  $\text{cm}^{-1}$  (C=O);  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 2.15 - 2.24 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 2.38 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.75 - 2.82 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 7.10 (d, 1 H,  $J = 8.2$  Hz, ArH), 7.15 (dd, 1 H,  $J = 8.5/1.9$  Hz, ArH), 7.30 (d, 1 H,  $J = 8.5$  Hz, ArH), 7.52 (dd, 1 H,  $J = 8.2/2.1$  Hz, ArH), 7.56 (d, 1 H,  $J = 1.9$  Hz, ArH), 7.69 (d, 1 H,  $J = 1.9$  Hz, ArH), 9.64 (s, 1 H, NH), 11.33 (s, 1 H, NH);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 100.6 MHz):  $\delta$  (ppm) = 9.7 ( $\text{CH}_3$ ); 27.8, 30.1, 33.0 ( $\text{CH}_2$ ); 112.8, 120.6, 121.7, 123.7, 126.4, 128.7 (tert. C); 106.2, 111.1, 131.2, 133.9, 134.5, 135.0, 138.1, 173.2 (quart. C; ein C nicht detektiert bei 960 Scans; liegt vermutlich mit unter dem Signal bei 128.7 ppm, da das Signal im Vergleich zu den anderen Signalen stark vergrößert ist);  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}$  [369.26]; ber. C 61.80, H 4.64, N 7.59; gef. C 61.48, H 4.71, N 7.23; HPLC:  $t_s$ : 3.26 min; Reinheit: 99.7%/99.6% [ACN:H<sub>2</sub>O (60:40); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm;  $t_m$ (DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

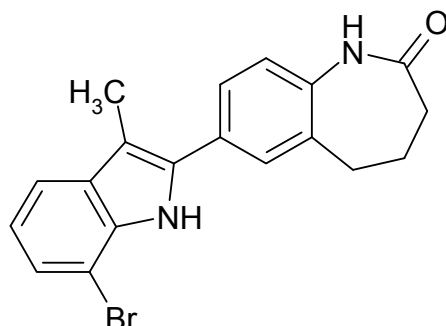
3-Methyl-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1-benzazepin-7-yl)-1*H*-indol-5-carbonsäure (**21e**)



Durchführung nach AAV 3 mit 217 mg (1 mmol) 7-Propionyl-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**36**) und 228 mg (1.5 mmol) 4-Hydrazinobenzoesäure (**34q**). Reaktionsdauer: 5 h. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 146 mg (44%) gelbe Kristalle.

Schmp.: > 300 °C; IR (KBr): 3341 cm<sup>-1</sup> (NH), 3224 cm<sup>-1</sup> (NH), 2975 cm<sup>-1</sup>, 2950 cm<sup>-1</sup> und 2880 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1666 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.16 - 2.33 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.45 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.76 - 2.82 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.11 (d, 1 H, *J* = 8.2 Hz, ArH), 7.40 (d, 1 H, *J* = 8.4 Hz, ArH), 7.55 und 7.58 (dd, 1 H, *J* = 8.1/2.0 Hz, ArH und d, 1 H, *J* = 1.8 Hz, ArH; Überlagerung), 7.74 (dd, 1 H, *J* = 8.5/1.6 Hz, ArH), 8.21 („d“ (Aufspaltung nur in Peakspitze zu sehen), 1 H, *J* = 1.2 Hz, ArH), 9.65 (s, 1 H, NH), 11.49 (s, 1 H, NH), 12.39 (s (breit), 1 H, COOH); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 9.7 (CH<sub>3</sub>); 27.8, 30.1, 33.0 (CH<sub>2</sub>); 107.7, 121.1, 121.7, 122.8, 126.4, 128.8 (tert. C); 110.6, 121.0, 129.0, 133.9, 135.0, 138.1, 138.3, 168.4, 173.2 (quart. C; ein C nicht detektiert bei 660 Scans); C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [334.37]; ber. C 71.84, H 5.43, N 8.38; gef. C 71.46, H 5.46, N 8.14.

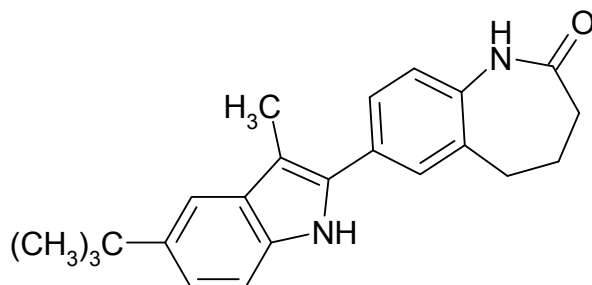
7-(7-Brom-3-methyl-1*H*-indol-2-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (21f)



Durchführung nach AAV 3 mit 217 mg (1 mmol) 7-Propionyl-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**36**), 335 mg (1.5 mmol) 1-(2-Bromphenyl)hydrazinhydrochlorid (**34k**) und 123 mg (1.5 mmol) Natriumacetat. Reaktionsdauer: 15 h. Nach Umkristallisation aus Ethanol 70 % erhält man 59 mg (16%) eines ockerfarbenen Pulvers.

Schmp.: ca. 165 °C (Zersetzung); IR (KBr): 3234 cm<sup>-1</sup> (NH), 3057 (CH aromatisch), 2933 cm<sup>-1</sup> und 2859 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1649 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.15 - 2.25 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.37 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.75 - 2.80 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.97 („t“, 1 H, *J* = 7.6 Hz, ArH), 7.09 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.30 (dd, 1 H, *J* = 7.6/0.8 Hz, ArH), 7.52 - 7.54 (m, 2 H, ArH), 7.60 (d, 1 H, *J* = 1.8 Hz, ArH), 9.64 (s, 1 H, NH), 11.08 (s, 1 H, NH); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 9.8 (CH<sub>3</sub>); 27.8, 30.0, 33.0 (CH<sub>2</sub>); 117.7, 120.0, 121.3, 124.1, 127.3, 129.8 (tert. C); 103.7, 108.0, 128.4, 131.0, 133.5, 134.3, 135.0, 138.2, 173.2 (quart. C); C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>2</sub>O [369.26]; ber. C 61.80, H 4.64, N 7.59; gef. C 61.56, H 4.74, N 7.35; HPLC: t<sub>s</sub>: 3.36 min; Reinheit: 97.3%/97.4% [ACN:H<sub>2</sub>O (60:40); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t<sub>m</sub>(DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

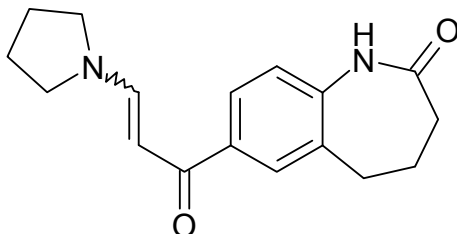
7-(5-*tert*-Butyl-3-methyl-1*H*-indol-2-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (21g)



Durchführung nach AAV 3 mit 217 mg (1 mmol) 7-Propionyl-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**36**), 301 mg (1.5 mmol) 1-(4-*tert*-Butylphenyl)hydrazinhydrochlorid (**34b**) und 123 mg (1.5 mmol) Natriumacetat. Reaktionsdauer: 2.5 h. Nach zweifacher Umkristallisation aus Ethanol und Ethanol 70% erhält man 136 mg (39%) eines bräunlichen Pulvers.

Schmp.: 181 °C; IR (KBr): 3450 cm<sup>-1</sup> (NH), 3060 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 1676 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.35 (s, 9 H, 3x CH<sub>3</sub>), 2.15 - 2.24 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.41 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.75 - 2.82 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.08 (d, 1 H, *J* = 8.1 Hz, ArH), 7.18 (dd, 1 H, *J* = 8.6/1.8 Hz, ArH), 7.26 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz, ArH), 7.45 (d, 1 H, *J* = 1.8 Hz, ArH), 7.51 (dd, 1 H, *J* = 8.1/2.0 Hz, ArH), 7.54 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz, ArH), 9.60 (s, 1 H, NH), 10.94 (s, 1 H, NH); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 9.9, 31.8 (3C) (CH<sub>3</sub>); 27.8, 30.1, 33.0 (CH<sub>2</sub>); 110.4, 113.7, 119.6, 121.7, 126.1, 128.4 (tert. C); 34.2, 106.5, 129.1, 129.6, 133.4, 133.8, 134.1, 137.6, 140.8, 173.2 (quart. C); C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O [346.47]; ber. C 79.73, H 7.56, N 8.09; gef. C 78.31, H 7.64, N 7.85; HPLC: t<sub>s</sub>: 2.78 min; Reinheit: 99.9%/99.9% [ACN:H<sub>2</sub>O (70:30); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t<sub>m</sub>(DMSO): 1.05 min; 100%-Methode].

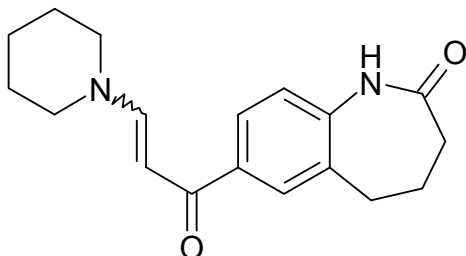
7-[3-(1-Pyrrolidiny)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (22a)



Durchführung nach AAV 4 mit 258 mg (1 mmol) 7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (**38**) und 2 ml Pyrrolidin (**40**). Reaktionsdauer: 3.5 h. Nach Umkristallisation aus Ethanol/Ethylacetat erhält man 154 mg (54%) hellgelbe Kristalle.

Schmp.: 220 °C; IR (KBr): 3177 cm<sup>-1</sup> (NH), 3033 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2947 cm<sup>-1</sup> und 2861 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1669 cm<sup>-1</sup> (C=O), 1637 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.85 - 1.91 (m, 2 H, CH<sub>2</sub> (Pyrrolidin)), 1.91 - 1.96 (m, 2 H, CH<sub>2</sub> (Pyrrolidin)), 2.11 - 2.17 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.71 - 2.76 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.21 - 3.28 (m, 2 H, CH<sub>2</sub> (Pyrrolidin)), 3.51 - 3.59 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>, (Pyrrolidin)), 5.74 (d, 1 H, *J* = 12.4 Hz, CH=C-), 6.98 (d, 1 H, *J* = 8.1 Hz, ArH), 7.74 (dd, 1 H, *J* = 8.3/2.0 Hz, ArH), 7.77 (d, 1 H, *J* = 1.8 Hz, ArH), 7.86 (d, 1 H, *J* = 12.1 Hz, CH=C-), 9.66 (s, 1 H, NH); C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [284.35]; ber. C 71.81, H 7.09, N 9.85; gef. C 71.70, H 7.07, N 9.63; HPLC: t<sub>s</sub>: 2.24 min; Reinheit: 99.8%/99.6% [ACN:H<sub>2</sub>O (30:70); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t<sub>m</sub>(DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

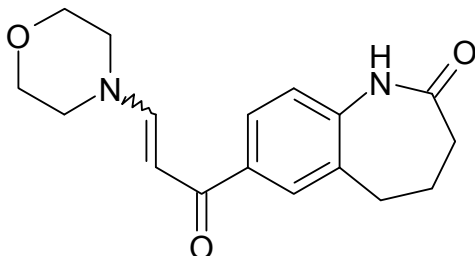
7-[3-(1-Piperidiny)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (22b)



Durchführung nach AAV 4 mit 103 mg (0.4 mmol) 7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (**38**) und 1.5 ml Piperidin (**41**). Reaktionsdauer: 1 h. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 47 mg (39%) eines hellgelben Pulvers.

Schmp.: 236 °C; IR (KBr): 3170 cm<sup>-1</sup> (NH), 2934 cm<sup>-1</sup> und 2852 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1672 cm<sup>-1</sup> (C=O), 1631 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.52 - 1.61 (m, 6 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> (Piperidin)), 2.11 - 2.17 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.70 - 2.75 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.37 - 3.46 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> (Piperidin)), 6.01 (d, 1 H, *J* = 12.4 Hz, CH=C-), 6.98 (d, 1 H, *J* = 8.2 Hz, ArH), 7.65 (d, 1 H, *J* = 12.4 Hz, CH=C-), 7.77 (dd, 1 H, *J* = 8.2/2.0 Hz, ArH), 7.82 (d, 1 H, *J* = 1.8 Hz, ArH), 9.67 (s, 1 H, NH); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 23.5 (5 C), 27.8, 30.0, 33.1 (CH<sub>2</sub>); 90.0, 120.8, 126.3, 128.9, 152.5 (tert. C); 132.9, 136.3, 141.3, 173.2, 185.1 (quart. C); C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [298.38]; ber. C 72.46, H 7.43, N 9.39; gef. C 72.12, H 7.50, N 9.24; HPLC: t<sub>s</sub>: 2.73 min; Reinheit: 99.2%/99.5% [ACN:H<sub>2</sub>O (30:70); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t<sub>m</sub>(DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

7-[3-(4-Morpholinyl)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (22c)

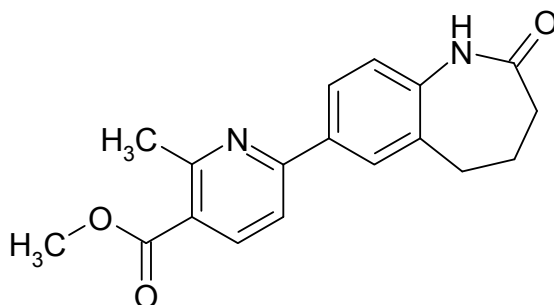


Durchführung nach AAV 4 mit 258 mg (1 mmol) 7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (**38**) und 2 ml Morpholin (**42**). Reaktionsdauer: 2 h. Nach Umkristallisation aus Ethanol/Ethylacetat erhält man 120 mg (40%) eines hellgelben Pulvers.

Schmp.: 242 °C; IR (KBr): 3165 cm<sup>-1</sup> (NH), 3095 cm<sup>-1</sup> und 3064 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2940 cm<sup>-1</sup> und 2854 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1686 cm<sup>-1</sup> (C=O), 1646 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.11 - 2.20 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.70 - 2.75 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.45 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> (Morpholin)), 3.63 - 3.67 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> (Morpholin)), 6.08 (d, 1 H, *J* = 12.4 Hz, CH=C-), 6.99 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.66 (d, 1 H, *J* = 12.6 Hz, CH=C-), 7.78 (dd, 1 H, *J* = 8.1/2.0 Hz, ArH), 7.83 (d, 1 H, *J* = 1.8 Hz, ArH), 9.67 (s, 1 H, NH); C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [300.35]; ber. C 67.98, H 6.71, N 9.33; gef. C 67.72, H 6.73, N 9.18; HPLC: t<sub>s</sub>: 2.75 min; Reinheit: 99.7%/99.4% [ACN:H<sub>2</sub>O (20:80); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t<sub>m</sub>(DMSO): 1.04 min; 100%-Methode].



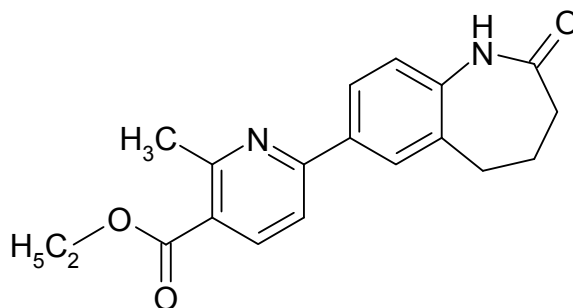
Methyl-2-methyl-6-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1-benzazepin-7-yl)-nicotinat (23a)



Durchführung nach AAV 5 mit 258 mg (1 mmol) 7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**38**), 116 mg (1 mmol) Acetessigsäuremethylester (**43a**) und 77 mg (1 mmol) Ammoniumacetat. Reaktionsdauer: 3 h. Nach zweimaliger Umkristallisation aus Ethylacetat und Ethanol erhält man 90 mg (29%) gelbe Kristalle.

Schmp.: 229 °C; IR (KBr): 3214 cm<sup>-1</sup> (NH), 3088 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2944 cm<sup>-1</sup>, 2931 cm<sup>-1</sup> und 2865 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1718 cm<sup>-1</sup> (C=O), 1668 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.14 - 2.23 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.77 - 2.81 (m, 5 H, CH<sub>2</sub> und CH<sub>3</sub>), 3.87 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 7.09 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.91 (d, 1 H, *J* = 8.1 Hz, ArH), 8.02 (dd, 1 H, *J* = 8.3/2.3 Hz, ArH), 8.07 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz, ArH), 8.24 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, ArH), 9.69 (s, 1 H, NH); C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [310.35]; ber. C 69.66, H 5.85, N 9.03; gef. C 69.90, H 5.83, N 8.53; HPLC: t<sub>s</sub>: 2.68 min; Reinheit: 96.9%/98.3% [ACN:H<sub>2</sub>O (50:50); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t<sub>m</sub>(DMSO): 1.02 min; 100%-Methode].

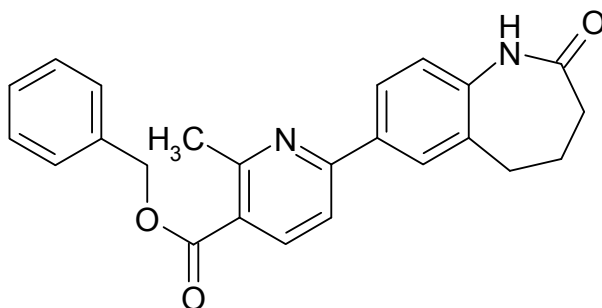
Ethyl-2-methyl-6-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1-benzazepin-7-yl)-nicotinat (23b)



Durchführung nach AAV 5 mit 258 mg (1 mmol) 7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**38**), 130 mg (1 mmol) Acetessigsäureethylester (**43b**) und 77 mg (1 mmol) Ammoniumacetat. Reaktionsdauer: 3.5 h. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 181 mg (56%) eines hellgelben Pulvers.

Schmp.: 206 °C; IR (KBr): 3174 cm<sup>-1</sup> (NH), 2940 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1718 cm<sup>-1</sup> (C=O), 1686 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.35 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>), 2.15 - 2.23 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.77 - 2.83 (m, 5 H, CH<sub>2</sub> und CH<sub>3</sub>), 4.33 (q, 2 H, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>), 7.09 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.90 (d, 1 H, *J* = 8.2 Hz, ArH), 8.02 (dd, 1 H, *J* = 8.2/2.1 Hz, ArH), 8.07 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz, ArH), 8.23 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, ArH), 9.71 (s, 1 H, NH); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 14.1, 24.7 (CH<sub>3</sub>); 27.8, 30.1, 33.1, 60.9 (CH<sub>2</sub>); 117.0, 121.7, 125.9, 128.4, 139.2 (tert. C); 123.1, 133.5, 133.8, 140.7, 157.2, 158.5, 165.9, 173.3 (quart. C); C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [324.37]; ber. C 70.35, H 6.21, N 8.64; gef. C 70.18, H 6.13, N 8.54; HPLC: t<sub>s</sub>: 2.11 min; Reinheit: 99.8%/99.7% [ACN:H<sub>2</sub>O (60:40); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t<sub>m</sub>(DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

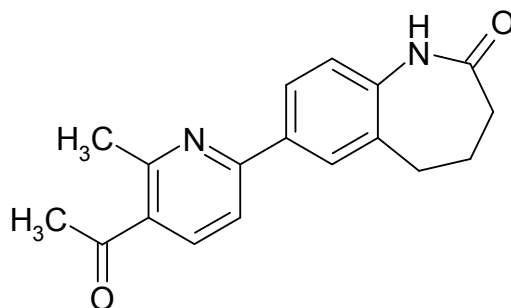
Benzyl-2-methyl-6-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1-benzazepin-7-yl)-nicotinat (**23c**)



Durchführung nach AAV 5 mit 258 mg (1 mmol) 7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**38**), 192 mg (1 mmol) Acetessigsäurebenzylester (**43c**) und 77 mg (1 mmol) Ammoniumacetat. Reaktionsdauer: 3 h. Nach Umkristallisation aus Ethylacetat erhält man 177 mg (46%) eines gelben Pulvers.

Schmp.: 195 °C; IR (KBr): 3178 cm<sup>-1</sup> (NH), 3057 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2942 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1710 cm<sup>-1</sup> (C=O), 1672 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.14 - 2.23 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.77 - 2.81 (m, 5 H, CH<sub>2</sub> und CH<sub>3</sub>), 5.37 (s, 2 H, CH<sub>2</sub> (O-CH<sub>2</sub>-Phenyl)), 7.09 (d, 1 H, *J* = 8.1 Hz, ArH), 7.35 - 7.45 (m, 3 H, ArH), 7.50 - 7.52 (m, 2 H, ArH), 7.91 (d, 1 H, *J* = 8.1 Hz, ArH), 8.01 (dd, 1 H, *J* = 8.3/2.3 Hz, ArH), 8.06 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz, ArH), 8.27 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, ArH), 9.70 (s, 1 H, NH); C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [386.44]; ber. C 74.59, H 5.74, N 7.25; gef. C 74.10, H 5.78, N 7.06; HPLC: t<sub>s</sub>: 3.77 min; Reinheit: 98.3%/99.1% [ACN:H<sub>2</sub>O (60:40); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t<sub>m</sub>(DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

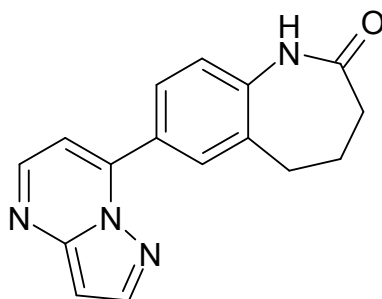
7-(5-Acetyl-6-methyl-2-pyridinyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (23d)



Durchführung nach AAV 5 mit 258 mg (1 mmol) 7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (**38**), 100 mg (1 mmol) Acetylaceton (**47**) und 77 mg (1 mmol) Ammoniumacetat. Reaktionsdauer: 6.5 h. Nach Umkristallisation aus Ethylacetat erhält man 21 mg (7%) eines gelben Pulvers.

Schmp.: 212 °C; IR (KBr): 3177  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 2931  $\text{cm}^{-1}$  (CH aliphatisch), 1683  $\text{cm}^{-1}$  (C=O);  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 2.15 - 2.21 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 2.61 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.70 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.76 - 2.82 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 7.07 (d, 1 H,  $J = 8.3$  Hz, ArH), 7.92 (d, 1 H,  $J = 8.2$  Hz, ArH), 8.03 (dd, 1 H,  $J = 8.2/2.1$  Hz, ArH), 8.08 (d, 1 H,  $J = 2.0$  Hz, ArH), 8.29 (d, 1 H,  $J = 8.3$  Hz, ArH), 9.70 (s, 1 H, NH);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 100.6 MHz):  $\delta$  (ppm) = 24.8, 29.4 ( $\text{CH}_3$ ); 27.8, 30.1, 33.1 ( $\text{CH}_2$ ); 116.9, 121.7, 125.9, 128.3, 138.7 (tert. C); 130.4, 133.6, 133.8, 140.6, 156.5, 157.0, 173.2, 200.2 (quart. C);  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$  [294.35]; ber. C 73.45, H 6.16, N 9.52; gef. C 73.06, H 6.17, N 9.20; HPLC:  $t_s$ : 2.24 min; Reinheit: 96.5%/98.0% [ACN:H<sub>2</sub>O (40:60); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm;  $t_m$ (DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

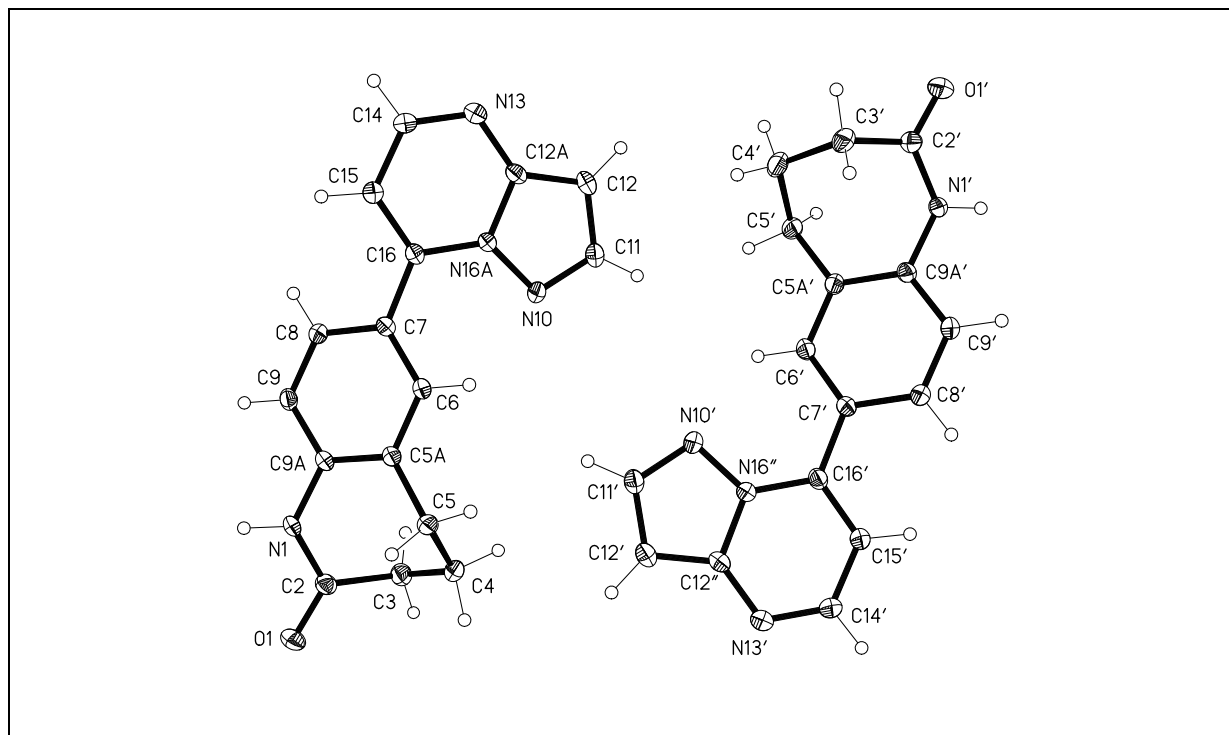
7-Pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on  
(24a)



Durchführung nach AAV 6 mit 258 mg (1 mmol) 7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (**38**) und 83 mg (1 mmol) 1H-Pyrazol-5-amin (**55**). Reaktionsdauer: 4 h. Nach zweifacher Umkristallisation aus Ethanol erhält man 185 mg (66%) gelbe Kristalle.

Schmp.: 212 °C; IR (KBr): 3174 cm<sup>-1</sup> (NH), 3087 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2927 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1674 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.12 - 2.25 und 2.26 - 2.29 (m, 2 H, CH<sub>2</sub> und m, 2 H, CH<sub>2</sub>; Überlagerung), 2.77 - 2.84 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.83 (d, 1 H, *J* = 2.5 Hz, Pyrazolopyrimidin-H), 7.17 (d, 1 H, *J* = 8.1 Hz, ArH), 7.25 (d, 1 H, *J* = 4.3 Hz, Pyrazolopyrimidin-H), 8.06 - 8.18 (m, 2 H, ArH), 8.29 (d, 1 H, *J* = 2.3 Hz, Pyrazolopyrimidin-H), 8.60 (d, 1 H, *J* = 4.6 Hz, Pyrazolopyrimidin-H), 9.84 (s, 1 H, NH); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 27.7, 30.1, 33.2 (CH<sub>2</sub>); 96.4, 107.2, 121.1, 128.5, 130.8, 144.4, 149.37 (tert. C); 126.3, 133.3, 141.6, 145.1, 149.43, 173.2 (quart. C); C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O [278.31]; ber. C 69.05, H 5.07, N 20.13; gef. C 68.94, H 5.25, N 19.95; HPLC: t<sub>s</sub>: 2.67 min; Reinheit: 99.2%/99.0% [ACN:H<sub>2</sub>O (25:75); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t<sub>m</sub>(DMSO): 1.04 min; 100%-Methode].

**Abbildung 7-1:** Röntgenkristallstruktur von Verbindung **24a**.<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Die kristallographische Nummerierung entspricht nicht der IUPAC-Nomenklatur.

#### Kristalldaten und Strukturverfeinerung:

Summenformel:	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$	
Mr:	278.31	
Temperatur:	133(2) K	
Wellenlänge:	0.71073 Å	
Kristallsystem:	Monoclinic	
Raumgruppe:	$P2_1/c$	
Gitterkonstanten:	$a = 17.397(2)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 20.156(2)$ Å	$\beta = 98.714(4)^\circ$
	$c = 7.4876(11)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
Volumen:	$2595.2(5)$ Å <sup>3</sup>	
Z:	8	
Dichte (berechnet):	1.425 Mg/m <sup>3</sup>	

Absorptionskoeffizient:	0.094 mm <sup>-1</sup>
F(000):	1168
Kristallgröße:	0.3 x 0.3 x 0.1 mm <sup>3</sup>
$\theta$ -Bereich für Datensammlung:	1.18 bis 30.51°
Limitierende Indices:	-24 ≤ h ≤ 23, -28 ≤ k ≤ 28, -10 ≤ l ≤ 10
Zahl der Reflexe:	34999
Unabhängige Reflexe:	7917 [R(int) = 0.0663]
Vollständigkeit bis $\theta = 30.00^\circ$ :	99.8 %
Absorptionskorrektur:	None
Verfeinerungsmethode:	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Daten/Einschränkungen/Parameter:	7917 / 1 / 387
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup> :	1.031
Final R indices [ $I > 2\sigma(I)$ ]:	R1 = 0.0463, wR2 = 0.1184
R indices (alle Daten):	R1 = 0.0655, wR2 = 0.1293
Größte Differenzpeaks:	0.438 und -0.369 e.Å <sup>-3</sup>

Tabelle 7-1: Bindungslängen [Å]<sup>a,b</sup>

O(1)-C(2)	1.2265(13)	O(1')-C(2')	1.2287(14)
N(1)-C(2)	1.3696(14)	N(1')-C(2')	1.3672(14)
N(1)-C(9A)	1.4051(13)	N(1')-C(9A')	1.4091(14)
C(2)-C(3)	1.5104(16)	C(2')-C(3')	1.5067(16)
C(3)-C(4)	1.5347(16)	C(3')-C(4')	1.5325(17)
C(4)-C(5)	1.5293(16)	C(4')-C(5')	1.5341(17)
C(5)-C(5A)	1.5058(15)	C(5')-C(5A')	1.5068(15)
C(5A)-C(6)	1.3915(14)	C(5A')-C(6')	1.3901(15)
C(5A)-C(9A)	1.4073(14)	C(5A')-C(9A')	1.4024(15)
C(6)-C(7)	1.4020(15)	C(6')-C(7')	1.4032(15)
C(7)-C(8)	1.3994(15)	C(7')-C(8')	1.4055(15)
C(7)-C(16)	1.4732(14)	C(7')-C(16')	1.4734(15)

C(8)-C(9)	1.3851(15)	C(8')-C(9')	1.3817(15)
C(9)-C(9A)	1.3979(15)	C(9')-C(9A')	1.3961(16)
N(10)-C(11)	1.3400(15)	N(10')-C(11')	1.3395(15)
N(10)-N(16A)	1.3650(13)	N(10')-N(16'')	1.3618(13)
C(11)-C(12)	1.3915(16)	C(11')-C(12')	1.3853(17)
C(12)-C(12A)	1.3846(16)	C(12')-C(12'')	1.3846(16)
C(12A)-N(13)	1.3560(14)	C(12'')-N(13')	1.3530(15)
C(12A)-N(16A)	1.3991(13)	C(12'')-N(16'')	1.4034(14)
N(13)-C(14)	1.3196(14)	N(13')-C(14')	1.3195(15)
C(14)-C(15)	1.4128(15)	C(14')-C(15')	1.4083(15)
C(15)-C(16)	1.3731(15)	C(15')-C(16')	1.3793(15)
C(16)-N(16A)	1.3780(13)	C(16')-N(16'')	1.3805(14)

<sup>a</sup> Die kristallographische Nummerierung entspricht nicht der IUPAC-Nomenklatur.

<sup>b</sup> Die in Klammern angegebenen Zahlen entsprechen der auf die letzte Nachkommastelle bezogenen Standardabweichung.

**Tabelle 7-2:** Bindungswinkel [°]<sup>a,b</sup>

C(2)-N(1)-C(9A)	126.40(9)	C(2')-N(1')-C(9A')	125.34(10)
O(1)-C(2)-N(1)	120.37(10)	O(1')-C(2')-N(1')	120.71(11)
O(1)-C(2)-C(3)	122.75(10)	O(1')-C(2')-C(3')	122.87(10)
N(1)-C(2)-C(3)	116.81(9)	N(1')-C(2')-C(3')	116.39(10)
C(2)-C(3)-C(4)	113.98(10)	C(2')-C(3')-C(4')	113.59(10)
C(5)-C(4)-C(3)	112.07(9)	C(3')-C(4')-C(5')	112.13(9)
C(5A)-C(5)-C(4)	114.52(10)	C(5A')-C(5')-C(4')	114.19(10)
C(6)-C(5A)-C(9A)	118.62(10)	C(6')-C(5A')-C(9A')	119.00(10)
C(6)-C(5A)-C(5)	121.46(10)	C(6')-C(5A')-C(5')	121.00(10)
C(9A)-C(5A)-C(5)	119.72(9)	C(9A')-C(5A')-C(5')	119.93(10)
C(5A)-C(6)-C(7)	121.97(10)	C(5A')-C(6')-C(7')	121.87(10)
C(8)-C(7)-C(6)	118.25(9)	C(6')-C(7')-C(8')	117.85(10)
C(8)-C(7)-C(16)	118.41(10)	C(6')-C(7')-C(16')	123.75(10)
C(6)-C(7)-C(16)	123.27(9)	C(8')-C(7')-C(16')	118.36(10)
C(9)-C(8)-C(7)	120.73(10)	C(9')-C(8')-C(7')	120.98(10)



C(8)-C(9)-C(9A)	120.46(10)	C(8')-C(9')-C(9A')	120.38(10)
C(9)-C(9A)-N(1)	118.77(9)	C(9')-C(9A')-C(5A')	119.92(10)
C(9)-C(9A)-C(5A)	119.88(9)	C(9')-C(9A')-N(1')	119.27(10)
N(1)-C(9A)-C(5A)	121.25(10)	C(5A')-C(9A')-N(1')	120.76(10)
C(11)-N(10)-N(16A)	103.54(9)	C(11')-N(10')-N(16'')	103.74(9)
N(10)-C(11)-C(12)	113.89(10)	N(10')-C(11')-C(12')	113.98(10)
C(12A)-C(12)-C(11)	104.73(10)	C(12'')-C(12')-C(11')	104.78(10)
N(13)-C(12A)-C(12)	131.89(10)	N(13')-C(12'')-C(12')	131.57(10)
N(13)-C(12A)-N(16A)	122.01(10)	N(13')-C(12'')-N(16'')	122.41(10)
C(12)-C(12A)-N(16A)	106.04(9)	C(12')-C(12'')-N(16'')	106.00(10)
C(14)-N(13)-C(12A)	116.30(9)	C(14')-N(13')-C(12'')	116.20(10)
N(13)-C(14)-C(15)	123.60(10)	N(13')-C(14')-C(15')	123.56(11)
C(16)-C(15)-C(14)	120.98(10)	C(16')-C(15')-C(14')	121.32(10)
C(15)-C(16)-N(16A)	114.97(9)	C(15')-C(16')-N(16'')	114.66(10)
C(15)-C(16)-C(7)	124.13(10)	C(15')-C(16')-C(7')	123.23(10)
N(16A)-C(16)-C(7)	120.88(9)	N(16'')-C(16')-C(7')	122.10(9)
N(10)-N(16A)-C(16)	125.86(9)	N(10')-N(16'')-C(16')	126.75(9)
N(10)-N(16A)-C(12A)	111.81(8)	N(10')-N(16'')-C(12'')	111.50(9)
C(16)-N(16A)-C(12A)	122.12(9)	C(16')-N(16'')-C(12'')	121.75(9)

<sup>a</sup> Die kristallographische Nummerierung entspricht nicht der IUPAC-Nomenklatur.

<sup>b</sup> Die in Klammern angegebenen Zahlen entsprechen der auf die letzte Nachkommastelle bezogenen Standardabweichung.

**Tabelle 7-3:** Torsionswinkel [ $^{\circ}$ ]<sup>a,b</sup>

C(9A)-N(1)-C(2)-O(1)	173.63(11)	C(9A')-N(1')-C(2')-O(1')	-176.56(11)
C(9A)-N(1)-C(2)-C(3)	-9.58(16)	C(9A')-N(1')-C(2')-C(3')	5.36(17)
O(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-107.81(13)	O(1')-C(2')-C(3')-C(4')	106.52(13)
N(1)-C(2)-C(3)-C(4)	75.49(13)	N(1')-C(2')-C(3')-C(4')	-75.45(14)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-41.46(13)	C(2')-C(3')-C(4')-C(5')	44.16(14)
C(3)-C(4)-C(5)-C(5A)	-42.94(13)	C(3')-C(4')-C(5')-C(5A')	40.71(14)
C(4)-C(5)-C(5A)-C(6)	-113.67(12)	C(4')-C(5')-C(5A')-C(6')	113.50(12)
C(4)-C(5)-C(5A)-C(9A)	71.41(13)	C(4')-C(5')-C(5A')-C(9A')	-69.57(14)

C(9A)-C(5A)-C(6)-C(7)	1.72(17)	C(9A')-C(5A')-C(6')-C(7')	-0.84(17)
C(5)-C(5A)-C(6)-C(7)	-173.25(10)	C(5')-C(5A')-C(6')-C(7')	176.12(11)
C(5A)-C(6)-C(7)-C(8)	0.86(17)	C(5A')-C(6')-C(7')-C(8')	-0.31(17)
C(5A)-C(6)-C(7)-C(16)	177.71(10)	C(5A')-C(6')-C(7')-C(16')	-178.04(11)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-1.84(16)	C(6')-C(7')-C(8')-C(9')	0.85(17)
C(16)-C(7)-C(8)-C(9)	-178.85(10)	C(16')-C(7')-C(8')-C(9')	178.71(10)
C(7)-C(8)-C(9)-C(9A)	0.21(17)	C(7')-C(8')-C(9')-C(9A')	-0.23(18)
C(8)-C(9)-C(9A)-N(1)	178.97(10)	C(8')-C(9')-C(9A')-C(5A')	-0.94(18)
C(8)-C(9)-C(9A)-C(5A)	2.43(17)	C(8')-C(9')-C(9A')-N(1')	-178.34(10)
C(2)-N(1)-C(9A)-C(9)	143.55(12)	C(6')-C(5A')-C(9A')-C(9')	1.46(17)
C(2)-N(1)-C(9A)-C(5A)	-39.97(16)	C(5')-C(5A')-C(9A')-C(9')	-175.53(11)
C(6)-C(5A)-C(9A)-C(9)	-3.35(16)	C(6')-C(5A')-C(9A')-N(1')	178.81(10)
C(5)-C(5A)-C(9A)-C(9)	171.71(10)	C(5')-C(5A')-C(9A')-N(1')	1.82(17)
C(6)-C(5A)-C(9A)-N(1)	-179.80(10)	C(2')-N(1')-C(9A')-C(9')	-137.10(12)
C(5)-C(5A)-C(9A)-N(1)	-4.74(16)	C(2')-N(1')-C(9A')-C(5A')	45.52(17)
N(16A)-N(10)-C(11)-C(12)	-0.29(14)	N(16'')-N(10')-C(11')-C(12')	-0.01(14)
N(10)-C(11)-C(12)-C(12A)	0.13(14)	N(10')-C(11')-C(12')-C(12'')	-0.65(15)
C(11)-C(12)-C(12A)-N(13)	-176.83(12)	C(11')-C(12')-C(12'')-N(13')	-177.15(13)
C(11)-C(12)-C(12A)-N(16A)	0.09(13)	C(11')-C(12')-C(12'')-N(16'')	1.01(13)
C(12)-C(12A)-N(13)-C(14)	175.75(12)	C(12')-C(12'')-N(13')-C(14')	179.52(13)
N(16A)-C(12A)-N(13)-C(14)	-0.76(16)	N(16'')-C(12'')-N(13')-C(14')	1.61(17)
C(12A)-N(13)-C(14)-C(15)	-0.42(17)	C(12'')-N(13')-C(14')-C(15')	1.07(17)
N(13)-C(14)-C(15)-C(16)	0.39(18)	N(13')-C(14')-C(15')-C(16')	-1.94(19)
C(14)-C(15)-C(16)-N(16A)	0.81(16)	C(14')-C(15')-C(16')-N(16'')	0.02(16)
C(14)-C(15)-C(16)-C(7)	-177.59(10)	C(14')-C(15')-C(16')-C(7')	-179.55(10)
C(8)-C(7)-C(16)-C(15)	29.55(16)	C(6')-C(7')-C(16')-C(15')	154.38(12)
C(6)-C(7)-C(16)-C(15)	-147.30(12)	C(8')-C(7')-C(16')-C(15')	-23.35(16)
C(8)-C(7)-C(16)-N(16A)	-148.75(10)	C(6')-C(7')-C(16')-N(16'')	-25.16(17)
C(6)-C(7)-C(16)-N(16A)	34.40(16)	C(8')-C(7')-C(16')-N(16'')	157.12(11)
C(11)-N(10)-N(16A)-C(16)	175.08(10)	C(11')-N(10')-N(16'')-C(16')	-178.40(11)
C(11)-N(10)-N(16A)-C(12A)	0.35(12)	C(11')-N(10')-N(16'')-C(12'')	0.69(13)
C(15)-C(16)-N(16A)-N(10)	-176.19(10)	C(15')-C(16')-N(16'')-N(10')	-178.43(10)
C(7)-C(16)-N(16A)-N(10)	2.26(16)	C(7')-C(16')-N(16'')-N(10')	1.14(17)
C(15)-C(16)-N(16A)-C(12A)	-1.97(15)	C(15')-C(16')-N(16'')-C(12'')	2.57(15)

C(7)-C(16)-N(16A)-C(12A)	176.48(10)	C(7')-C(16')-N(16'')-C(12'')	-177.86(10)
N(13)-C(12A)-N(16A)-N(10)	177.01(10)	N(13')-C(12'')-N(16'')-N(10')	177.27(11)
C(12)-C(12A)-N(16A)-N(10)	-0.28(13)	C(12')-C(12'')-N(16'')-N(10')	-1.10(13)
N(13)-C(12A)-N(16A)-C(16)	2.06(16)	N(13')-C(12'')-N(16'')-C(16')	-3.59(17)
C(12)-C(12A)-N(16A)-C(16)	-175.24(10)	C(12')-C(12'')-N(16'')-C(16')	178.03(10)

<sup>a</sup> Die kristallographische Nummerierung entspricht nicht der IUPAC-Nomenklatur.

<sup>b</sup> Die in Klammern angegebenen Zahlen entsprechen der auf die letzte Nachkommastelle bezogenen Standardabweichung.

**Tabelle 7-4:** Wasserstoffbrückenbindungen: Bindungslängen [Å] und Winkel [°]<sup>a,b</sup>

D-H...A	D(D-H)	D(H...A)	D(D...A)	<(DHA)
N(1)-H(01)...N(13)#1	0.894(15)	2.078(15)	2.9641(14)	171.3(16)
N(1')-H(01')...N(13')#2	0.902(14)	2.069(14)	2.9629(14)	170.7(14)
C(5)-H(5A)...O(1)#3	0.99	2.46	3.4427(14)	170.8
C(14')-H(14')...O(1)#2	0.95	2.56	3.2496(15)	129.2
C(3)-H(3A)...O(1')#4	0.99	2.59	3.3164(15)	129.9
C(3')-H(3'1)...N(10)#5	0.99	2.71	3.3374(16)	121.7

Symmetrietransformationen für die Generierung äquivalenter Atome:

#1 -x,y-1/2,-z+1/2

#2 -x+1,y+1/2,-z+1/2

#3 x,-y+1/2,z+1/2

#4 x,-y+3/2,z-1/2

#5 x,-y+3/2,z+1/2

<sup>a</sup> Die kristallographische Nummerierung entspricht nicht der IUPAC-Nomenklatur.

<sup>b</sup> Die in Klammern angegebenen Zahlen entsprechen der auf die letzte Nachkommastelle bezogenen Standardabweichung.

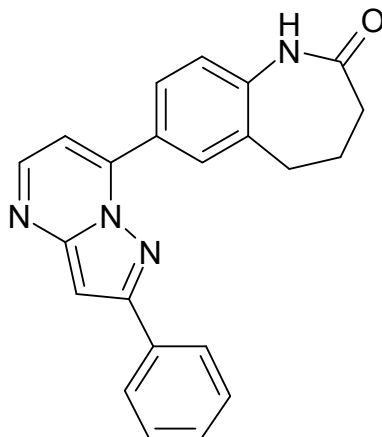
#### Methode B:

258 mg (1 mmol) 7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**38**) und 83 mg (1 mmol) 1*H*-Pyrazol-5-amin (**55**) und 0.5 ml Eisessig werden in 5 ml 2-Propanol in einem geschlossenen Reaktionsgefäß (Volumen: 10 ml) für 40 min bei 140 °C in der Synthesemikrowelle (290 Watt, Maximaldruck: 290 Psi) gerührt. Der nach dem Abkühlen entstandene Niederschlag wird abgesaugt und mit etwas Petrolether gewaschen. Nach Umkristallisation aus Ethylacetat erhält man 136 mg (49%) eines gelben Pulvers. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den unter Methode A gemachten Angaben überein.

#### Methode C:

258 mg (1 mmol) 7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**38**), 83 mg (1 mmol) 1*H*-Pyrazol-5-amin (**55**) werden in 5 ml Eisessig in einem geschlossenen Reaktionsgefäß (Volumen: 10 ml) für 10 min bei 120 °C in der Synthesemikrowelle (290 W, Maximaldruck: 290 Psi) gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz zu 50 ml Wasser gegeben und dreimal mit jeweils 30 ml Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Nach Umkristallisation aus Ethylacetat/2-Propanol erhält man 184 mg (66%) eines gelben Pulvers. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den unter Methode A gemachten Angaben überein.

7-(2-Phenylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (24b)

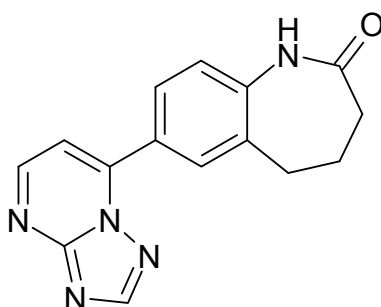


Durchführung nach AAV 6 mit 258 mg (1 mmol) 7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (**38**) und 159 mg (1 mmol) 3-Phenyl-1H-pyrazol-5-amin (**50**). Reaktionsdauer: 3.5 h. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 224 mg (63%) eines gelben Pulvers.

Schmp.: 203 °C; IR (KBr): 3190  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 3042  $\text{cm}^{-1}$  (CH aromatisch), 2934  $\text{cm}^{-1}$  und 2870  $\text{cm}^{-1}$  (CH aliphatisch), 1685  $\text{cm}^{-1}$  (C=O);  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 2.18 - 2.20 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.21 - 2.30 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.83 - 2.86 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 7.21 (d, 1 H,  $J = 8.3$  Hz, ArH), 7.27 (d, 1 H,  $J = 4.6$  Hz, Pyrimidin-H), 7.32 (s, 1 H, Pyrazol-H), 7.41 - 7.45 (m, 1 H, ArH), 7.46 - 7.53 (m, 2 H, ArH), 8.04 - 8.07 (m, 2 H, ArH), 8.17 (d, 1 H,  $J = 2.0$  Hz, ArH), 8.25 (dd, 1 H,  $J = 8.3/2.0$  Hz, ArH), 8.58 (d, 1 H,  $J = 4.6$  Hz, Pyrimidin-H), 9.85 (s, 1 H, NH);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 100.6 MHz):  $\delta$  (ppm) = 27.7, 30.2, 33.2 ( $\text{CH}_2$ ); 93.2, 107.3, 121.1, 126.2 (2C), 128.6, 128.8 (2C), 129.0, 130.9, 149.5 (tert. C); 132.4, 133.4, 141.6, 144.7, 150.7, 154.5, 173.3 (quart. C; ein C nicht detektiert bei 960 Scans);  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$  [354.40]; ber. C 74.56, H 5.12, N 15.81; gef. C 74.47,

H 5.01, N 15.51; HPLC:  $t_s$ : 3.23 min; Reinheit: 98.5%/97.0% [ACN:H<sub>2</sub>O (50:50); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm;  $t_m$ (DMSO): 1.02 min; 100%-Methode].

7-[1,2,4]Triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (24c)

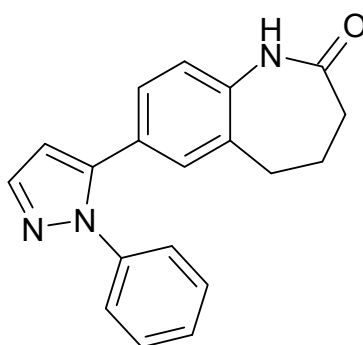


Durchführung nach AAV 6 mit 258 mg (1 mmol) 7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (**38**) und 84 mg (1 mmol) 4H-1,2,4-Triazol-3-amin (**56**). Reaktionsdauer: 19 h. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 182 mg (65%) gelbe Kristalle.

Schmp.: 254 °C; IR (KBr): 3170 cm<sup>-1</sup> (NH), 3070 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2923 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1673 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 2.15 - 2.25 und 2.25 - 2.30 (m, 2 H, CH<sub>2</sub> und m, 2 H, CH<sub>2</sub>; Überlagerung), 2.79 - 2.86 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.20 (d, 1 H,  $J$  = 8.1 Hz, ArH), 7.64 (d, 1 H,  $J$  = 4.8 Hz, Pyrimidin-H), 8.14 - 8.20 (m, 2 H, ArH), 8.75 (s, 1 H, Triazol-H), 8.93 (d, 1 H,  $J$  = 4.8 Hz, Pyrimidin-H), 9.90 (s, 1 H, NH); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 100.6 MHz):  $\delta$  (ppm) = 27.7, 30.2, 33.2 (CH<sub>2</sub>); 109.1, 121.3, 128.8, 131.0, 154.8, 155.5 (tert. C); 125.1, 133.5, 142.3, 146.8, 155.8, 173.3 (quart. C); C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O [279.30]; ber. C 64.51, H 4.69, N 25.08; gef. C 64.26, H 4.87, N 24.93; HPLC:  $t_s$ : 5.82 min;

Reinheit: 97.5%/98.4% [ACN:H<sub>2</sub>O (15:85); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t<sub>m</sub>(DMSO): 1.04 min; 100%-Methode].

7-(1-Phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on  
(25a)

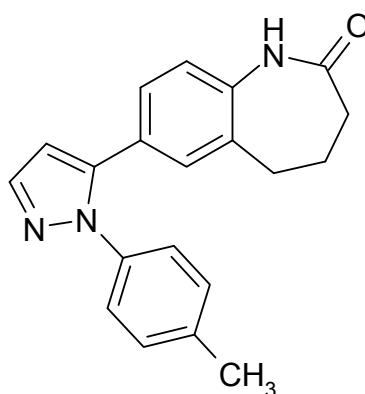


Durchführung nach AAV 7 (Methode A) mit 258 mg (1 mmol) 7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**38**) und 108 mg (1 mmol) Phenylhydrazin (**34a**). Reaktionsdauer: 2 h. Nach Umkristallisation aus Ethylacetat erhält man 65 mg (21%) eines beigefarbenen Pulvers.

Schmp.: 172 °C; IR (KBr): 3174 cm<sup>-1</sup> (NH), 3044 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2932 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1667 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.03 - 2.08 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.14 - 2.17 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.59 - 2.62 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.64 (d, 1 H, *J* = 1.8 Hz, Pyrazol-H), 6.89 (d, 1 H, *J* = 8.1 Hz, ArH), 6.98 (dd, 1 H, *J* = 8.1/2.0 Hz, ArH), 7.17 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz, ArH), 7.25 - 7.28 (m, 2 H, ArH), 7.34 - 7.44 (m, 3 H, ArH), 7.74 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz, Pyrazol-H), 9.56 (s, 1 H, NH); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 27.6, 29.9, 32.9 (CH<sub>2</sub>); 107.5, 121.4, 125.1 (2C), 127.1, 127.5, 128.9 (2C), 129.7, 139.8 (tert. C); 126.1, 133.7,

138.9, 141.7, 142.1, 173.1 (quart. C); C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O [303.36]; ber. C 75.23, H 5.65, N 13.85; gef. C 75.19, H 5.62, N 13.53; HPLC: t<sub>s</sub>: 2.39 min; Reinheit: 99.8%/99.7% [ACN:H<sub>2</sub>O (40:60); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t<sub>m</sub>(DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

7-[1-(4-Methylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**25b**)



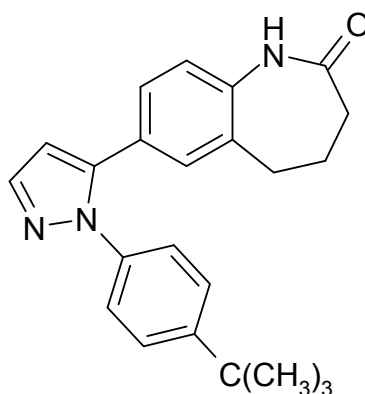
Durchführung nach AAV 7 (Methode A) mit 258 mg (1 mmol) 7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**38**), 159 mg (1 mmol) 1-(4-Methylphenyl)hydrazinhydrochlorid (**34p**) und 135 mg (1.75 mmol) Ammoniumacetat. Reaktionsdauer: 2 h. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 152 mg (48%) eines beigefarbenen Pulvers.

Schmp.: 197 °C; IR (KBr): 3174 cm<sup>-1</sup> (NH), 3037 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2937 cm<sup>-1</sup> und 2862 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1662 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.04 - 2.14 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.16 - 2.18 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.32 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.60 - 2.64 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.61 (d, 1 H, *J* = 1.8 Hz, Pyrazol-H), 6.87 (d, 1 H, *J* = 8.1 Hz, ArH), 6.95 (dd, 1 H, *J* = 8.1/2.0 Hz, ArH), 7.13 - 7.16 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH),



7.20 - 7.22 (m, 3 H, ArH), 7.71 (d, 1 H,  $J = 1.8$  Hz, Pyrazol-H), 9.58 (s, 1 H, NH);  $C_{20}H_{19}N_3O$  [317.38]; ber. C 75.69, H 6.03, N 13.24; gef. C 75.37, H 6.05, N 13.32; HPLC:  $t_s$ : 3.58 min; Reinheit: 99.9%/99.6% [ACN:H<sub>2</sub>O (40:60); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm;  $t_m$ (DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

7-[1-(4-*tert*-Butylphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (25c)

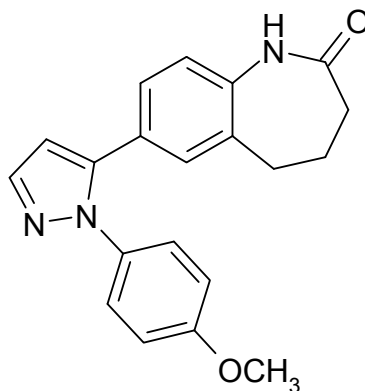


Durchführung nach AAV 7 (Methode A) mit 258 mg (1 mmol) 7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**38**), 201 mg (1 mmol) 1-(4-*tert*-Butylphenyl)hydrazinhydrochlorid (**34b**) und 135 mg (1.75 mmol) Ammoniumacetat. Reaktionsdauer: 2 h. Nach Umkristallisation aus Ethylacetat erhält man 267 mg (74%) farblose Kristalle.

Schmp.: 186 °C; IR (KBr): 3165  $cm^{-1}$  (NH), 3045  $cm^{-1}$  (CH aromatisch), 2953  $cm^{-1}$  (CH aliphatisch), 1663  $cm^{-1}$  (C=O);  $^1H$ -NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 1.28 (s, 9 H, 3x CH<sub>3</sub>), 2.01 - 2.07 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.13 - 2.17 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.56 - 2.60 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.62 (d, 1 H,  $J = 2.0$  Hz, Pyrazol-H), 6.89 (d, 1 H,  $J = 8.1$  Hz, ArH), 7.03 (dd, 1 H,  $J = 8.1/2.0$  Hz,

ArH), 7.12 (d, 1 H,  $J = 2.0$  Hz, ArH), 7.16 - 7.19 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.41 - 7.44 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.72 (d, 1 H,  $J = 1.8$  Hz, Pyrazol-H), 9.56 (s, 1 H, NH);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , 100.6 MHz):  $\delta$  (ppm) = 31.0 (3C) ( $\text{CH}_3$ ); 27.6, 29.9, 32.9 ( $\text{CH}_2$ ); 107.3, 121.4, 124.8 (2C), 125.6 (2C), 127.1, 129.7, 139.9 (tert. C); 34.3, 126.2, 133.6, 137.4, 138.8, 142.0, 150.1, 173.1 (quart. C);  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$  [359.46]; ber. C 76.85, H 7.01, N 11.69; gef. C 76.62, H 6.98, N 11.53; HPLC:  $t_s$ : 2.02 min; Reinheit: 99.9%/99.5% [ACN:H<sub>2</sub>O (60:40); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm;  $t_m(\text{DMSO})$ : 1.03 min; 100%-Methode].

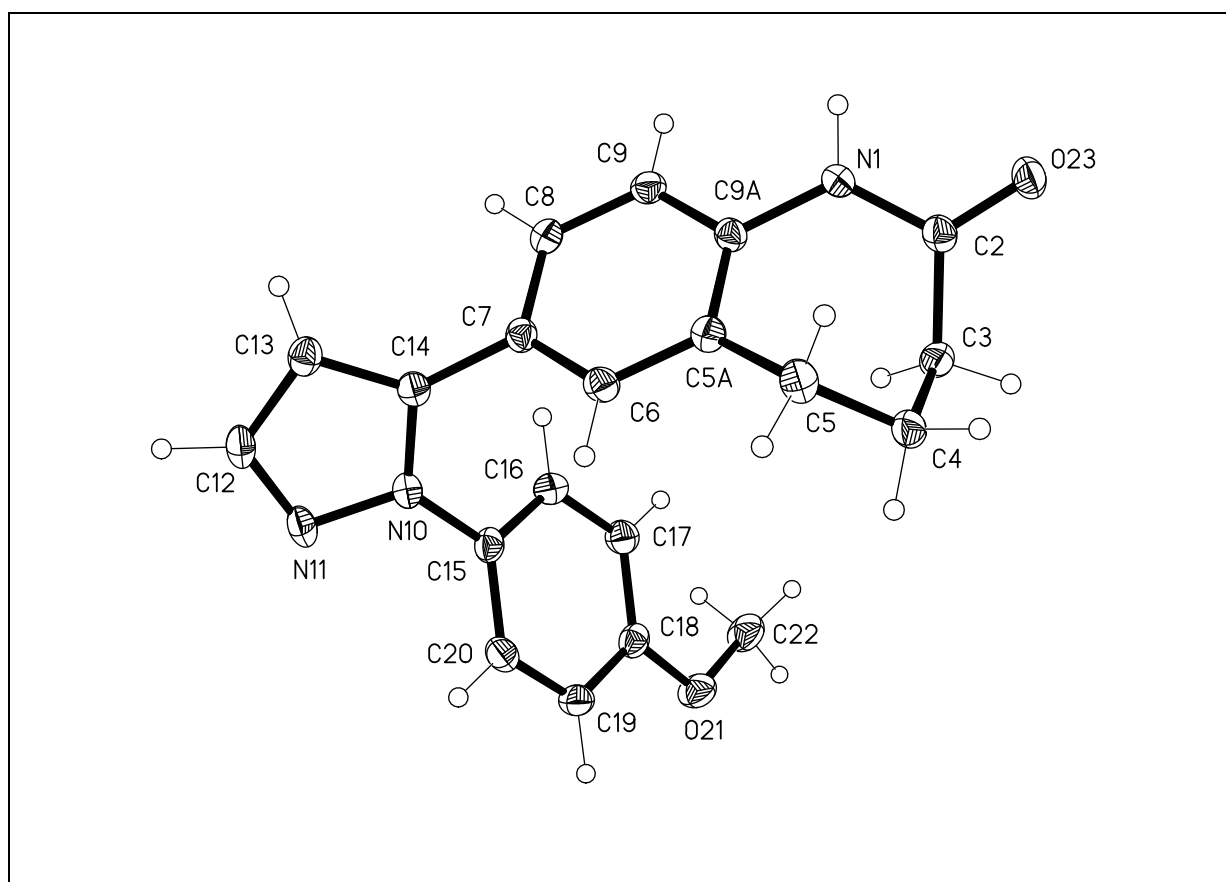
7-[1-(4-Methoxyphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**25d**)



Durchführung nach AAV 7 (Methode A) mit 258 mg (1 mmol) 7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**38**), 175 mg (1 mmol) 1-(4-Methoxyphenyl)hydrazinhydrochlorid (**34r**) und 135 mg (1.75 mmol) Ammoniumacetat. Reaktionsdauer: 2 h. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 156 mg (47%) beigefarbene Kristalle.

Schmp.: 161 °C; IR (KBr): 3223 cm<sup>-1</sup> (NH), 3097 cm<sup>-1</sup> und 3015 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2950 cm<sup>-1</sup>, 2879 cm<sup>-1</sup> und 2841 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1662 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.02 - 2.11 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.12 - 2.17 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.60 - 2.63 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.77 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 6.61 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz, Pyrazol-H), 6.88 (d, 1 H, *J* = 8.1 Hz, ArH), 6.94 - 6.98 (m, 3 H, ArH), 7.17 - 7.21 (m, 3 H, ArH), 7.69 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz, Pyrazol-H), 9.56 (s, 1 H, NH); C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [333.38]; ber. C 72.05, H 5.74, N 12.60; gef. C 71.95, H 5.66, N 12.51; HPLC: t<sub>s</sub>: 2.51 min; Reinheit: 98.6%/99.5% [ACN:H<sub>2</sub>O (40:60); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t<sub>m</sub>(DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

Abbildung 7-2: Röntgenkristallstruktur von Verbindung **25d**:<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Die kristallographische Nummerierung entspricht nicht der IUPAC-Nomenklatur.

## Kristalldaten und Strukturverfeinerung:

Summenformel:	$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$	
Mr:	333.38	
Temperatur:	133(2) K	
Wellenlänge:	0.71073 Å	
Kristallsystem:	Triclinic	
Raumgruppe:	P(-1)	
Gitterkonstanten:	$a = 7.8013(14)$ Å	$\alpha = 82.910(6)^\circ$
	$b = 9.7176(18)$ Å	$\beta = 77.580(6)^\circ$
	$c = 11.725(2)$ Å	$\gamma = 71.008(6)^\circ$
Volumen:	819.4(3) Å <sup>3</sup>	
Z:	2	
Dichte (berechnet):	1.351 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorptionskoeffizient:	0.089 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	352	
Kristallgröße:	0.20 x 0.20 x 0.15 mm <sup>3</sup>	
$\theta$ -Bereich für Datensammlung:	1.78 bis 30.51°	
Limitierende Indices:	-11 ≤ h ≤ 11, -13 ≤ k ≤ 13, -16 ≤ l ≤ 16	
Zahl der Reflexe:	9691	
Unabhängige Reflexe:	4888 [R(int) = 0.0360]	
Vollständigkeit bis $\theta = 30.00^\circ$	98.2 %	
Absorptionskorrektur:	none	
Verfeinerungsmethode:	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Daten/Einschränkungen/Parameter:	4888 / 0 / 231	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup> :	0.957	
Final R indices [ $I > 2\sigma(I)$ ]:	R1 = 0.0495, wR2 = 0.1144	
R indices (alle Daten):	R1 = 0.0784, wR2 = 0.1248	
Größte Differenzpeaks:	0.385 und -0.246 e.Å <sup>-3</sup>	

**Tabelle 7-5:** Bindungslängen [ $\text{\AA}$ ]<sup>a,b</sup>

N(1)-C(2)	1.3599(17)	N(10)-C(14)	1.3695(17)
N(1)-C(9A)	1.4165(17)	N(10)-N(11)	1.3716(15)
C(2)-O(23)	1.2331(16)	N(10)-C(15)	1.4323(17)
C(2)-C(3)	1.5069(19)	N(11)-C(12)	1.3280(18)
C(3)-C(4)	1.5327(19)	C(12)-C(13)	1.4066(19)
C(4)-C(5)	1.5353(19)	C(13)-C(14)	1.3831(18)
C(5)-C(5A)	1.5087(19)	C(15)-C(16)	1.3824(19)
C(5A)-C(6)	1.3905(18)	C(15)-C(20)	1.3913(19)
C(5A)-C(9A)	1.4054(18)	C(16)-C(17)	1.3868(19)
C(6)-C(7)	1.3976(18)	C(17)-C(18)	1.3887(19)
C(7)-C(8)	1.3943(18)	C(18)-O(21)	1.3698(16)
C(7)-C(14)	1.4765(18)	C(18)-C(19)	1.392(2)
C(8)-C(9)	1.3845(18)	C(19)-C(20)	1.3852(19)
C(9)-C(9A)	1.3919(18)	O(21)-C(22)	1.4375(17)

<sup>a</sup> Die kristallographische Nummerierung entspricht nicht der IUPAC-Nomenklatur.

<sup>b</sup> Die in Klammern angegebenen Zahlen entsprechen der auf die letzte Nachkommastelle bezogenen Standardabweichung.

**Tabelle 7-6:** Bindungswinkel [ $^{\circ}$ ]<sup>a,b</sup>

C(2)-N(1)-C(9A)	125.70(11)	C(14)-N(10)-C(15)	127.32(11)
O(23)-C(2)-N(1)	120.44(12)	N(11)-N(10)-C(15)	119.21(11)
O(23)-C(2)-C(3)	122.25(12)	C(12)-N(11)-N(10)	103.94(11)
N(1)-C(2)-C(3)	117.26(11)	N(11)-C(12)-C(13)	112.75(12)
C(2)-C(3)-C(4)	114.59(12)	C(14)-C(13)-C(12)	104.76(12)
C(3)-C(4)-C(5)	112.38(11)	N(10)-C(14)-C(13)	106.30(11)
C(5A)-C(5)-C(4)	115.09(11)	N(10)-C(14)-C(7)	122.36(11)
C(6)-C(5A)-C(9A)	117.98(12)	C(13)-C(14)-C(7)	131.14(12)
C(6)-C(5A)-C(5)	121.92(12)	C(16)-C(15)-C(20)	120.18(13)
C(9A)-C(5A)-C(5)	119.94(12)	C(16)-C(15)-N(10)	119.08(12)
C(5A)-C(6)-C(7)	121.79(12)	C(20)-C(15)-N(10)	120.73(12)

C(8)-C(7)-C(6)	118.93(12)	C(15)-C(16)-C(17)	120.46(13)
C(8)-C(7)-C(14)	121.07(12)	C(16)-C(17)-C(18)	119.64(13)
C(6)-C(7)-C(14)	119.99(12)	O(21)-C(18)-C(17)	123.86(13)
C(9)-C(8)-C(7)	120.30(12)	O(21)-C(18)-C(19)	116.33(12)
C(8)-C(9)-C(9A)	120.17(12)	C(17)-C(18)-C(19)	119.81(13)
C(9)-C(9A)-C(5A)	120.66(12)	C(20)-C(19)-C(18)	120.49(13)
C(9)-C(9A)-N(1)	118.77(12)	C(19)-C(20)-C(15)	119.40(13)
C(5A)-C(9A)-N(1)	120.50(12)	C(18)-O(21)-C(22)	116.08(11)
C(14)-N(10)-N(11)	112.23(11)		

<sup>a</sup> Die kristallographische Nummerierung entspricht nicht der IUPAC-Nomenklatur.

<sup>b</sup> Die in Klammern angegebenen Zahlen entsprechen der auf die letzte Nachkommastelle bezogenen Standardabweichung.

**Tabelle 7-7:**      Torsionswinkel [°]<sup>a,b</sup>

C(9A)-N(1)-C(2)-C(3)	-2.71(19)	C(15)-N(10)-C(14)-C(13)	166.67(12)
O(23)-C(2)-C(3)-C(4)	111.79(15)	N(11)-N(10)-C(14)-C(7)	175.11(11)
N(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-70.75(16)	C(15)-N(10)-C(14)-C(7)	-17.9(2)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	47.83(16)	C(12)-C(13)-C(14)-N(10)	0.87(14)
C(3)-C(4)-C(5)-C(5A)	35.61(16)	C(12)-C(13)-C(14)-C(7)	-174.04(14)
C(4)-C(5)-C(5A)-C(6)	114.83(14)	C(8)-C(7)-C(14)-N(10)	121.79(14)
C(4)-C(5)-C(5A)-C(9A)	-69.83(16)	C(6)-C(7)-C(14)-N(10)	-59.48(17)
C(9A)-C(5A)-C(6)-C(7)	-3.15(19)	C(8)-C(7)-C(14)-C(13)	-64.0(2)
C(5)-C(5A)-C(6)-C(7)	172.29(12)	C(6)-C(7)-C(14)-C(13)	114.73(17)
C(5A)-C(6)-C(7)-C(8)	-0.47(19)	C(14)-N(10)-C(15)-C(16)	-40.12(19)
C(5A)-C(6)-C(7)-C(14)	-179.23(12)	N(11)-N(10)-C(15)-C(16)	126.11(13)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	2.64(19)	C(14)-N(10)-C(15)-C(20)	141.06(14)
C(14)-C(7)-C(8)-C(9)	-178.62(12)	N(11)-N(10)-C(15)-C(20)	-52.71(17)
C(7)-C(8)-C(9)-C(9A)	-1.09(19)	C(20)-C(15)-C(16)-C(17)	0.4(2)
C(8)-C(9)-C(9A)-C(5A)	-2.66(19)	N(10)-C(15)-C(16)-C(17)	-178.40(12)
C(8)-C(9)-C(9A)-N(1)	-179.62(12)	C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	0.6(2)
C(6)-C(5A)-C(9A)-C(9)	4.71(19)	C(16)-C(17)-C(18)-O(21)	178.16(12)
C(5)-C(5A)-C(9A)-C(9)	-170.82(12)	C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	-1.5(2)

C(6)-C(5A)-C(9A)-N(1)	-178.39(12)	O(21)-C(18)-C(19)-C(20)	-178.37(12)
C(5)-C(5A)-C(9A)-N(1)	6.08(18)	C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	1.3(2)
C(2)-N(1)-C(9A)-C(9)	-135.75(14)	C(18)-C(19)-C(20)-C(15)	-0.2(2)
C(2)-N(1)-C(9A)-C(5A)	47.28(19)	C(16)-C(15)-C(20)-C(19)	-0.6(2)
C(14)-N(10)-N(11)-C(12)	-0.36(15)	N(10)-C(15)-C(20)-C(19)	178.20(12)
C(15)-N(10)-N(11)-C(12)	-168.55(12)	C(17)-C(18)-O(21)-C(22)	-3.24(19)
N(10)-N(11)-C(12)-C(13)	0.94(15)	C(19)-C(18)-O(21)-C(22)	176.41(12)
N(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-1.17(16)		

<sup>a</sup> Die kristallographische Nummerierung entspricht nicht der IUPAC-Nomenklatur.

<sup>b</sup> Die in Klammern angegebenen Zahlen entsprechen der auf die letzte Nachkommastelle bezogenen Standardabweichung.

Tabelle 7-8: Wasserstoffbrückenbindungen: Bindungslängen [Å] und Winkel [°]<sup>a,b</sup>

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(1)- H(01)...O(23)#1	0.925(18)	2.029(18)	2.8987(16)	156.1(16)

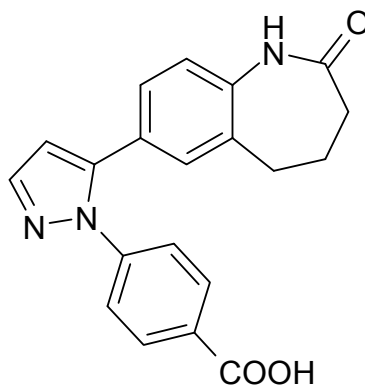
Benutzte Symmetrietransformationen für die Generierung äquivalenter Atome:

#1 -x+1,-y+2,-z+1

<sup>a</sup> Die kristallographische Nummerierung entspricht nicht der IUPAC-Nomenklatur.

<sup>b</sup> Die in Klammern angegebenen Zahlen entsprechen der auf die letzte Nachkommastelle bezogenen Standardabweichung.

4-[5-(2-Oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1-benzazepin-7-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-benzoesäure (25e)



Durchführung nach AAV 7 (Methode A) mit 258 mg (1 mmol) 7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**38**) und 152 mg (1 mmol) 4-Hydrazinobenzoessäure (**34q**). Reaktionsdauer: 3 h. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 164 mg (47%) gelbe Kristalle.

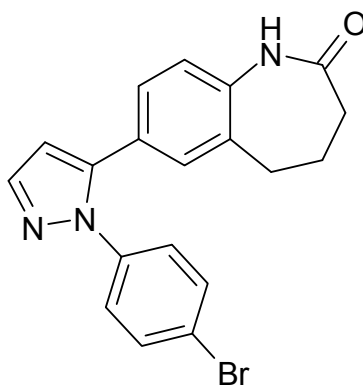
Schmp.: 274 °C; IR (KBr): 3172 cm<sup>-1</sup> (NH), 3028 cm<sup>-1</sup>, 2970 cm<sup>-1</sup>, 2870 cm<sup>-1</sup> und 2804 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2940 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1714 cm<sup>-1</sup> (C=O, COOH), 1684 cm<sup>-1</sup> (C=O, Lactam); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.02 - 2.13 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.16 - 2.20 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.62 - 2.67 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.68 (d, 1 H, *J* = 1.8 Hz, Pyrazol-H), 6.92 (d, 1 H, *J* = 8.1 Hz, ArH), 7.01 (dd, 1 H, *J* = 8.1/2.0 Hz, ArH), 7.23 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz, ArH), 7.37 - 7.40 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.81 (d, 1 H, *J* = 1.8 Hz, Pyrazol-H), 7.94 - 7.97 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 9.61 (s, 1 H, NH), 13.08 (s (breit), 1 H, COOH); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 27.7, 29.9, 32.9 (CH<sub>2</sub>); 108.5, 121.6, 124.6 (2C), 127.3, 129.8, 130.2 (2C), 140.9 (tert. C); 125.8, 129.4, 133.9, 139.2, 142.4, 143.1, 166.6, 173.2 (quart. C); C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [347.37]; ber. C 69.15, H 4.93, N 12.10; gef. C 69.02, H 5.01, N 11.93; HPLC: t<sub>s</sub>:



6.16 min; Reinheit: 99.9%/99.9% [ACN:H<sub>2</sub>O-TFA (pH 1.5) (25:75); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t<sub>m</sub>(DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

Durchführung nach AAV 7 (Methode B) mit 258 mg (1 mmol) 7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**38**) und 152 mg (1 mmol) 4-Hydrazinobenzoessäure (**34q**). Reaktionsdauer: 10 min. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 204 mg (59%) gelbe Kristalle. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den unter Methode A gemachten Angaben überein.

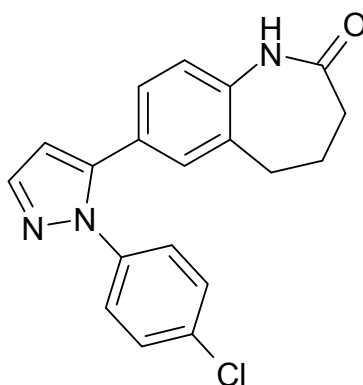
7-[1-(4-Bromphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**25f**)



Durchführung nach AAV 7 (Methode A) mit 258 mg (1 mmol) 7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**38**), 224 mg (1 mmol) 1-(4-Bromphenyl)hydrazinhydrochlorid (**34d**) und 135 mg (1.75 mmol) Ammoniumacetat. Reaktionsdauer: 4 h. Nach Umkristallisation aus Ethylacetat erhält man 274 mg (72%) beigefarbene Kristalle.

Schmp.: 219 °C; IR (KBr): 3175 cm<sup>-1</sup> (NH), 3043 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2938 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1662 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.05 - 2.10 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.15 - 2.19 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.62 - 2.66 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.64 (d, 1 H, *J* = 1.8 Hz, Pyrazol-H), 6.92 (d, 1 H, *J* = 8.1 Hz, ArH), 6.99 (dd, 1 H, *J* = 8.1/2.0 Hz, ArH), 7.20 - 7.24 (m, 3 H, ArH), 7.59 - 7.63 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.77 (d, 1 H, *J* = 1.8 Hz, Pyrazol-H), 9.59 (s, 1 H, NH); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 27.7, 29.8, 32.9 (CH<sub>2</sub>); 108.0, 121.5, 126.9 (2C), 127.3 (2C), 129.8, 131.9, 140.5 (tert. C); 120.2, 125.8, 133.8, 139.0, 139.1, 142.2, 173.1 (quart. C); C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>3</sub>O [382.25]; ber. C 59.70, H 4.22, N 10.99; gef. C 59.30, H 4.13, N 10.71; HPLC: t<sub>s</sub>: 5.06 min; Reinheit: 99.7%/99.7% [ACN:H<sub>2</sub>O (40:60); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t<sub>m</sub>(DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

7-[1-(4-Chlorphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (25g)

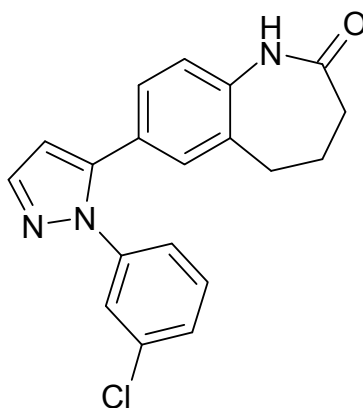


Durchführung nach AAV 7 (Methode A) mit 258 mg (1 mmol) 7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**38**), 179 mg (1 mmol) 1-(4-Chlorphenyl)hydrazinhydrochlorid (**34c**) und 135 mg (1.75 mmol) Ammoniumacetat. Reaktionsdauer: 2 h. Nach

Umkristallisation aus Ethylacetat erhält man 227 mg (67%) eines beige-farbenen Pulvers.

Schmp.: 217 °C; IR (KBr): 3175 cm<sup>-1</sup> (NH), 3044 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2972 cm<sup>-1</sup>, 2939 cm<sup>-1</sup>, 2892 cm<sup>-1</sup> und 2864 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1662 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.04 - 2.12 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.13 - 2.19 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.62 - 2.65 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.65 (d, 1 H, *J* = 1.8 Hz, Pyrazol-H), 6.92 (d, 1 H, *J* = 8.1 Hz, ArH), 6.99 (dd, 1 H, *J* = 8.1/2.0 Hz, ArH), 7.21 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz, ArH), 7.27 - 7.31 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.46 - 7.50 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.77 (d, 1 H, *J* = 1.8 Hz, Pyrazol-H), 9.60 (s, 1 H, NH); C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O [337.80]; ber. C 67.56, H 4.77, N 12.44; gef. C 67.63, H 4.65, N 12.35; HPLC: t<sub>s</sub>: 2.10 min; Reinheit: 99.5%/99.2% [ACN:H<sub>2</sub>O (60:40); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t<sub>m</sub>(DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

7-[1-(3-Chlorphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (25h)

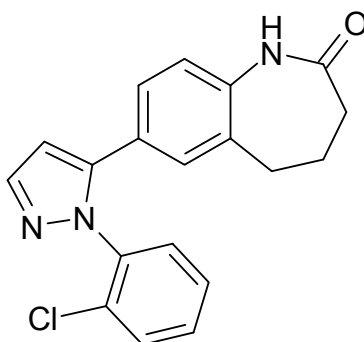


Durchführung nach AAV 7 (Methode A) mit 258 mg (1 mmol) 7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on

(**38**), 179 mg (1 mmol) 1-(3-Chlorphenyl)hydrazinhydrochlorid (**34g**) und 135 mg (1.75 mmol) Ammoniumacetat. Reaktionsdauer: 4 h. Nach Umkristallisation aus Ethylacetat erhält man 208 mg (62%) eines beige-farbenen Pulvers.

Schmp.: 170 °C; IR (KBr): 3171 cm<sup>-1</sup> (NH), 3044 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2977 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1662 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.02 - 2.09 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.15 - 2.19 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.61 - 2.65 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.66 (d, 1 H, *J* = 1.8 Hz, Pyrazol-H), 6.94 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.06 (dd, 1 H, *J* = 8.1/2.0 Hz, ArH), 7.17 - 7.22 (m, 2 H, ArH), 7.36 - 7.37 (m, 1 H, ArH), 7.42 - 7.45 (m, 2 H, ArH), 7.78 (d, 1 H, *J* = 1.8 Hz, Pyrazol-H), 9.61 (s, 1 H, NH); C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O [337.80]; ber. C 67.56, H 4.77, N 12.44; gef. C 67.19, H 4.73, N 12.08; HPLC: t<sub>s</sub>: 5.02 min; Reinheit: 99.9%/99.9% [ACN:H<sub>2</sub>O (40:60); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t<sub>m</sub>(DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

7-[1-(2-Chlorphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**25i**)



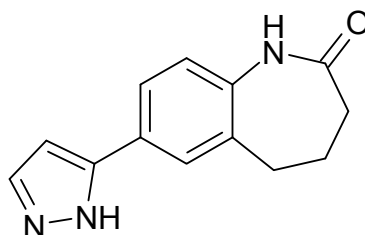
Durchführung nach AAV 7 (Methode A) mit 258 mg (1 mmol) 7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on

(**38**), 179 mg (1 mmol) 1-(2-Chlorphenyl)hydrazinhydrochlorid (**34j**) und 135 mg (1.75 mmol) Ammoniumacetat. Reaktionsdauer: 4 h. Nach Umkristallisation aus Ethylacetat erhält man 165 mg (49%) eines gelben Pulvers.

Schmp.: 157 °C; IR (KBr): 3177 cm<sup>-1</sup> (NH), 3059 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2941 cm<sup>-1</sup>, 2924 cm<sup>-1</sup> und 2866 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1660 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.99 – 2.05 und 2.05 – 2.15 (m, 2 H, CH<sub>2</sub> und m, 2 H, CH<sub>2</sub>; Überlagerung), 2.55 - 2.59 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.70 (d, 1 H, *J* = 1.8 Hz, Pyrazol-H), 6.83 (d, 1 H, *J* = 8.1 Hz, ArH), 6.93 (dd, 1 H, *J* = 8.3/2.0 Hz, ArH), 7.16 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz, ArH), 7.46 - 7.61 (m, 4 H, ArH), 7.77 (d, 1 H, *J* = 1.8 Hz, Pyrazol-H), 9.52 (s, 1 H, NH); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 27.7, 29.9, 32.9 (CH<sub>2</sub>); 106.0, 121.4, 126.0, 128.2, 129.0, 130.1, 130.4, 130.9, 140.5 (tert. C); 125.7, 131.1, 133.7, 137.7, 138.9, 143.7, 173.1 (quart. C); C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O [337.80]; ber. C 67.56, H 4.77, N 12.44; gef. C 67.25, H 4.71, N 12.10; HPLC: t<sub>s</sub>: 2.64 min; Reinheit: 99.3%/98.8% [ACN:H<sub>2</sub>O (40:60); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t<sub>m</sub>(DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

Durchführung nach AAV 7 (Methode B) mit 258 mg (1 mmol) 7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**38**), 179 mg (1 mmol) 1-(2-Chlorphenyl)hydrazinhydrochlorid (**34j**) und 135 mg (1.75 mmol) Ammoniumacetat. Reaktionsdauer: 15 min. Nach Umkristallisation aus Ethylacetat erhält man 178 mg (53%) eines gelben Pulvers. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den unter Methode A gemachten Angaben überein.

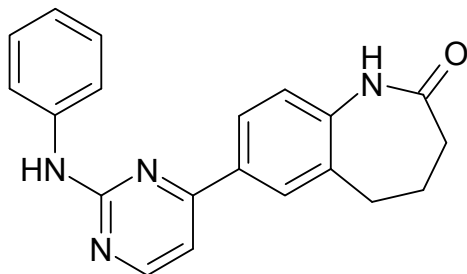
7-(1*H*-Pyrazol-5-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**25j**)



Durchführung nach AAV 7 (Methode A) mit 258 mg (1 mmol) 7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**38**) und 50 mg (1 mmol) Hydrazin-Monohydrat (**34s**). Reaktionsdauer: 2 h. Nach Umkristallisation aus 2-Propanol erhält man 90 mg (40%) gelbe Kristalle.

Schmp.: 214 °C; IR (KBr): 3220 cm<sup>-1</sup> (NH), 3043 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2974 cm<sup>-1</sup>, 2929 cm<sup>-1</sup> und 2867 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1650 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.07 - 2.22 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.66 - 2.76 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.66 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz, Pyrazol-H), 6.99 (d, 1 H, *J* = 8.1 Hz, ArH), 7.60 - 7.82 (m, 3 H, ArH und Pyrazol-H), 9.52 (s, 1 H, NH), 12.83 (s, 1 H, NH); C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O [227.26]; ber. C 68.70, H 5.77, N 18.49; gef. C 68.30, H 5.93, N 18.22; HPLC: t<sub>s</sub>: 3.21 min; Reinheit: 99.8%/99.9% [ACN:H<sub>2</sub>O (20:80); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t<sub>m</sub>(DMSO): 1.04 min; 100%-Methode].

7-(2-Anilino-4-pyrimidinyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on  
(26a)



Durchführung nach AAV 8 (Methode A) mit 77 mg (0.3 mmol) 7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (**38**) und 65 mg (0.33 mmol) *N*-Phenylguanidiniumnitrat (**65a**). Reaktionsdauer: 16.5 h. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 36 mg (36%) farblose Kristalle.

Schmp.: 249 °C; IR (KBr): 3247 cm<sup>-1</sup> (NH), 3183 cm<sup>-1</sup> (NH), 3060 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2935 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1668 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.13 - 2.23 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.78 - 2.81 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.96 („t“, 1 H, *J* = 7.3 Hz, ArH), 7.12 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.32 („t“, 2 H, *J* = 7.6 Hz, ArH), 7.38 (d, 1 H, *J* = 5.3 Hz, Pyrimidin-H), 7.84 (m, 2 H, ArH), 8.04 (dd, 1 H, *J* = 8.2/2.0 Hz, ArH), 8.09 (d, 1 H, *J* = 1.7 Hz, ArH), 8.52 (d, 1 H, *J* = 5.2 Hz, Pyrimidin-H), 9.63 (s, 1 H, NH), 9.77 (s, 1 H, NH); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 27.8, 30.3, 33.1 (CH<sub>2</sub>); 107.5, 118.8 (2C), 121.3, 121.6, 125.9, 128.4 (2C), 128.5, 158.8 (tert. C); 132.6, 133.7, 140.6, 141.5, 160.1, 163.1, 173.3 (quart. C); C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O [330.38]; ber. C 72.71, H 5.49, N 16.96; gef. C 72.41, H 5.53, N 16.65; HPLC: t<sub>s</sub>: 2.63 min; Reinheit: 99.1%/99.8% [ACN:H<sub>2</sub>O (50:50); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t<sub>m</sub>(DMSO): 1.02 min; 100%-Methode].

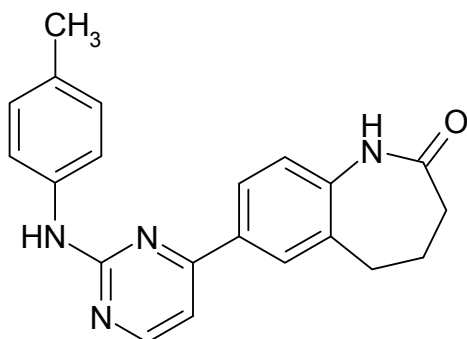
Durchführung nach AAV 8 (Methode B) mit 155 mg (0.6 mmol) 7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**38**) und 131 mg (0.66 mmol) *N*-Phenylguanidiniumnitrat (**65a**). Reaktionsdauer: 33 h. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 37 mg (19%) farblose Kristalle. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den unter Methode A gemachten Angaben überein.

Durchführung nach AAV 8 (Methode C) mit 232 mg (0.9 mmol) 7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**38**) und 198 mg (1 mmol) *N*-Phenylguanidiniumnitrat (**65a**). Reaktionsdauer: 45 min. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 158 mg (53%) farblose Kristalle. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den unter Methode A gemachten Angaben überein.

Durchführung nach AAV 8 (Methode D) mit 232 mg (0.9 mmol) 7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**38**) und 198 mg (1 mmol) *N*-Phenylguanidiniumnitrat (**65a**). Reaktionsdauer: 30 min. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 142 mg (48%) farblose Kristalle. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den unter Methode A gemachten Angaben überein.



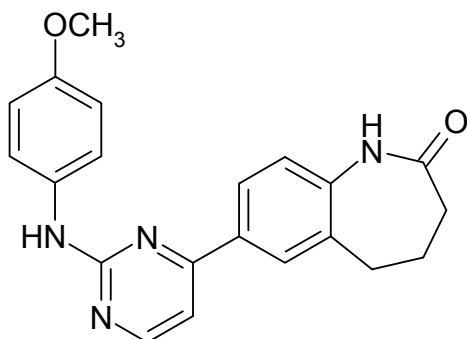
7-[2-(4-Toluidino)-4-pyrimidinyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (26b)



Durchführung nach AAV 8 (Methode C) mit 258 mg (1 mmol) 7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (**38**) und 233 mg (1.1 mmol) *N*-(4-Methylphenyl)guanidiniumnitrat (**65b**). Reaktionsdauer: 2.5 h. Nach Umkristallisation aus Ethylacetat erhält man 66 mg (19%) eines gelben Pulvers.

Schmp.: 223 °C; IR (KBr): 3282 cm<sup>-1</sup> (NH), 3195 cm<sup>-1</sup> (NH), 2939 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1668 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.15 - 2.25 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.27 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.77 - 2.81 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.10 - 7.13 (m, 3 H, ArH), 7.34 (d, 1 H, *J* = 5.3 Hz, Pyrimidin-H), 7.70 - 7.72 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 8.03 (dd, 1 H, *J* = 8.1/2.0 Hz, ArH), 8.07 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz, ArH), 8.49 (d, 1 H, *J* = 5.1 Hz, Pyrimidin-H), 9.50 (s, 1 H, NH), 9.74 (s, 1 H, NH); C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O [344.41]; ber. C 73.23, H 5.85, N 16.27; gef. C 73.18, H 5.85, N 15.69; HPLC: t<sub>s</sub>: 2.86 min; Reinheit: 98.9%/99.5% [ACN:H<sub>2</sub>O (60:40); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t<sub>m</sub>(DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

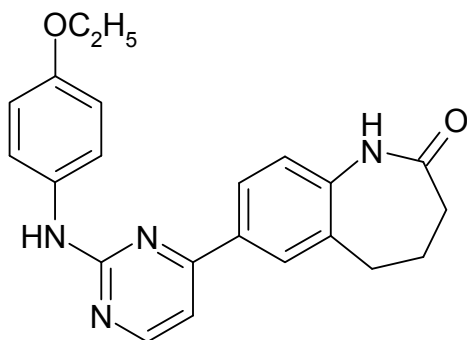
7-[2-(4-Methoxyanilino)-4-pyrimidinyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (26c)



Durchführung nach AAV 8 (Methode D) mit 103 mg (0.4 mmol) 7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (**38**) und 110 mg (0.48 mmol) *N*-(4-Methoxyphenyl)guanidiniumnitrat (**65c**). Reaktionsdauer: 30 min. Nach Umkristallisation aus Ethanol 70% erhält man 82 mg (57%) ockerfarbene Kristalle.

Schmp.: 195 °C; IR (KBr): 3276 cm<sup>-1</sup> (NH), 3189 cm<sup>-1</sup> (NH), 3071 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2986 cm<sup>-1</sup> und 2934 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1670 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.15 - 2.22 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.77 - 2.81 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.74 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 6.90 - 6.93 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.10 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.31 (d, 1 H, *J* = 5.3 Hz, Pyrimidin-H), 7.69 - 7.73 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 8.02 (dd, 1 H, *J* = 8.3/2.0 Hz, ArH), 8.06 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz, ArH), 8.47 (d, 1 H, *J* = 5.3 Hz, Pyrimidin-H), 9.43 (s, 1 H, NH), 9.75 (s, 1 H, NH); C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [360.41]; ber. C 69.98, H 5.59, N 15.55; gef. C 69.78, H 5.66, N 15.05; HPLC: t<sub>s</sub>: 2.62 min; Reinheit: 99.7%/99.8% [ACN:H<sub>2</sub>O (60:40); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t<sub>m</sub>(DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

7-[2-(4-Ethoxyanilino)-4-pyrimidinyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (26d)

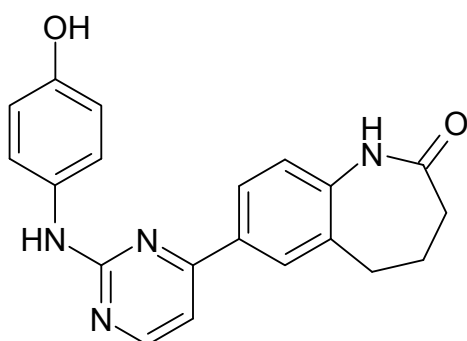


Durchführung nach AAV 8 (Methode C) mit 258 mg (1 mmol) 7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (**38**) und 266 mg (1.1 mmol) *N*-(4-Ethoxyphenyl)guanidiniumnitrat (**65d**). Reaktionsdauer: 1 h. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 170 mg (45%) violettfarbene Kristalle.

Schmp.: 205 °C; IR (KBr): 3278 cm<sup>-1</sup> (NH), 3181 cm<sup>-1</sup> (NH), 3081 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2977 cm<sup>-1</sup> und 2870 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1671 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.32 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>), 2.10 - 2.24 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.77 - 2.81 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.99 (q, 2 H, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub> (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 6.88 - 6.92 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.10 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.31 (d, 1 H, *J* = 5.3 Hz, Pyrimidin-H), 7.67 - 7.72 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 8.02 (dd, 1 H, *J* = 8.3/2.0 Hz, ArH), 8.06 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz, ArH), 8.46 (d, 1 H, *J* = 5.1 Hz, Pyrimidin-H), 9.42 (s, 1 H, NH), 9.75 (s, 1 H, NH); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 14.7 (CH<sub>3</sub>); 27.8, 30.2, 33.1, 63.1 (CH<sub>2</sub>); 106.9, 114.3 (2C), 120.6 (2C), 121.6, 125.8, 128.3, 158.9 (tert. C); 132.7, 133.6, 133.7, 141.4, 153.4, 160.2, 163.0, 173.2

(quart. C); C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [374.44]; ber. C 70.57, H 5.92, N 14.96; gef. C 70.44, H 5.99 N, 14.68; HPLC: t<sub>s</sub>: 3.71 min; Reinheit: 99.3%/99.6% [ACN:H<sub>2</sub>O (50:50); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t<sub>m</sub>(DMSO): 1.02 min; 100%-Methode].

7-[2-(4-Hydroxyanilino)-4-pyrimidiny]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (26e)

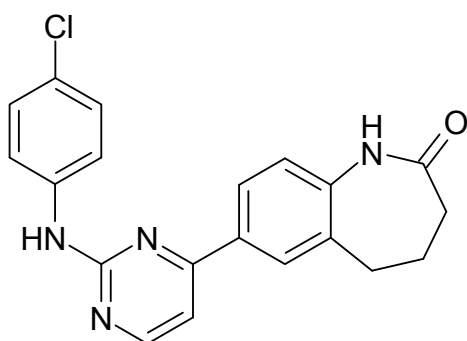


Durchführung nach AAV 8 (Methode C) mit 103 mg (0.4 mmol) 7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (**38**) und 103 mg (0.48 mmol) *N*-(4-Hydroxyphenyl)guanidiniumnitrat (**65e**). Reaktionsdauer: 1 h. Nach Umkristallisation aus Ethanol 70% erhält man 60 mg (43%) ockerfarbene Kristalle.

Schmp.: 291 °C; IR (KBr): 3251 cm<sup>-1</sup> (NH), 3196 cm<sup>-1</sup> (NH), 3060 cm<sup>-1</sup> und 3023 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2939 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1653 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.15 - 2.22 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.76 - 2.80 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.71 - 6.75 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.09 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.27 (d, 1 H, *J* = 5.3 Hz, Pyrimidin-H), 7.53 - 7.57 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 8.00 (dd, 1 H, *J* = 8.2/2.1 Hz, ArH), 8.05 (d, 1 H, *J* = 1.9 Hz, ArH), 8.44

(d, 1 H,  $J = 5.2$  Hz, Pyrimidin-H), 9.03 (s, 1 H, OH), 9.28 (s, 1 H, NH), 9.75 (s, 1 H, NH);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , 100.6 MHz):  $\delta$  (ppm) = 27.8, 30.3, 33.1 ( $\text{CH}_2$ ); 106.7, 114.9 (2C), 121.1 (2C), 121.6, 125.8, 128.3, 158.7 (tert. C); 132.1, 132.8, 133.7, 141.4, 152.2, 160.4, 162.9, 173.3 (quart. C);  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$  [346.38]; ber. C 69.35, H 5.24, N 16.17; gef. C 69.54, H 5.26, N 15.86; HPLC:  $t_s$ : 2.23 min; Reinheit: 97.9%/98.9% [ACN: $\text{H}_2\text{O}$  (35:65); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm;  $t_m(\text{DMSO})$ : 1.02 min; 100%-Methode].

7-[2-(4-Chloranilino)-4-pyrimidinyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (26f)

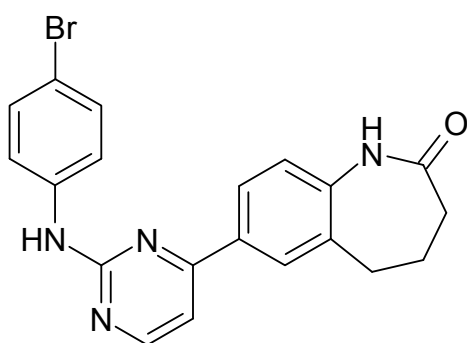


Durchführung nach AAV 8 (Methode C) mit 103 mg (0.4 mmol) 7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (**38**) und 112 mg (0.48 mmol) *N*-(4-Chlorphenyl)guanidiniumnitrat (**65f**). Reaktionsdauer: 1 h. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 70 mg (48%) eines beige-grünen Pulvers.

Schmp.: 268 °C; IR (KBr): 3266  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 3188  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 3100  $\text{cm}^{-1}$  und 3056  $\text{cm}^{-1}$  (CH aromatisch), 2930  $\text{cm}^{-1}$  (CH aliphatisch), 1672  $\text{cm}^{-1}$  (C=O);  $^1\text{H}$ -NMR ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 2.16 - 2.23 (m, 4 H,

CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.75 - 2.83 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.12 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.35 - 7.39 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.42 (d, 1 H, *J* = 5.3 Hz, Pyrimidin-H), 7.86 - 7.90 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 8.04 (dd, 1 H, *J* = 8.3/2.0 Hz, ArH), 8.08 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz, ArH), 8.54 (d, 1 H, *J* = 5.2 Hz, Pyrimidin-H), 9.77 (s, 1 H, NH), 9.80 (s, 1 H, NH); C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>O [364.83]; ber. C 65.84, H 4.70, N 15.36; gef. C 65.89, H 4.68, N 14.96; HPLC: *t*<sub>s</sub>: 2.47 min; Reinheit: 97.1%/97.9% [ACN:H<sub>2</sub>O (60:40); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; *t*<sub>m</sub>(DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

7-[2-(4-Bromanilino)-4-pyrimidinyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**26g**)

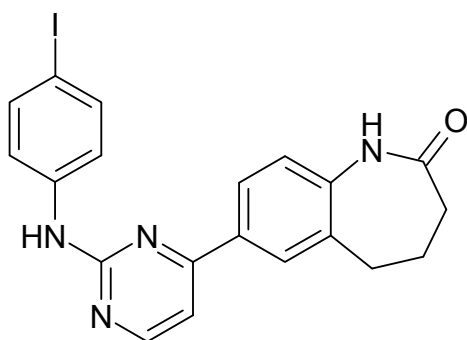


Durchführung nach AAV 8 (Methode C) mit 258 mg (1 mmol) 7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**38**) und 291 mg (1.05 mmol) *N*-(4-Bromphenyl)guanidiniumnitrat (**65g**). Reaktionsdauer: 45 min. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 185 mg (45%) eines beigefarbenen Pulvers.

Schmp.: 239 °C; IR (KBr): 3258 cm<sup>-1</sup> (NH), 3183 cm<sup>-1</sup> (NH), 3096 cm<sup>-1</sup> und 3053 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2930 cm<sup>-1</sup> und 2864 cm<sup>-1</sup> (CH

aliphatisch),  $1672\text{ cm}^{-1}$  (C=O);  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 2.15 - 2.22 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 2.78 - 2.86 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 7.11 (d, 1 H,  $J = 8.3\text{ Hz}$ , ArH), 7.42 (d, 1 H,  $J = 5.3\text{ Hz}$ , Pyrimidin-H), 7.47 - 7.51 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.81 - 7.85 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 8.04 (dd, 1 H,  $J = 8.2/2.1\text{ Hz}$ , ArH), 8.08 (d, 1 H,  $J = 1.9\text{ Hz}$ , ArH), 8.54 (d, 1 H,  $J = 5.3\text{ Hz}$ , Pyrimidin-H), 9.76 (s, 1 H, NH), 9.78 (s, 1 H, NH);  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}$  [409.28]; ber. C 58.69, H 4.19, N 13.69; gef. C 58.65, H 4.29, N 13.28; HPLC:  $t_s$ : 5.66 min; Reinheit: 97.4%/97.6% [ACN:H<sub>2</sub>O (65:35); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm;  $t_m$ (DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

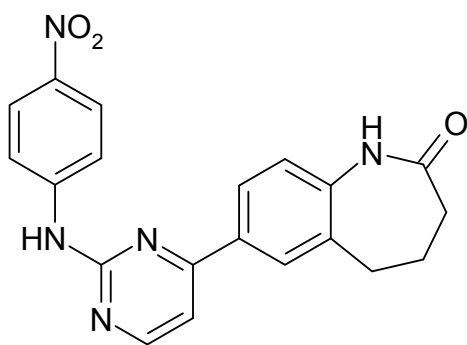
7-[2-(4-Iodanilino)-4-pyrimidinyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (26h)



Durchführung nach AAV 8 (Methode C) mit 103 mg (0.4 mmol) 7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (**38**) und 156 mg (0.48 mmol) *N*-(4-Iodphenyl)guanidiniumnitrat (**65h**). Reaktionsdauer: 1.5 h. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 122 mg (67%) violettfarbene Kristalle.

Schmp.: 275 °C; IR (KBr): 3253 cm<sup>-1</sup> (NH), 3177 cm<sup>-1</sup> (NH), 3088 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2927 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1665 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.15 - 2.22 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.78 - 2.82 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.11 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.41 (d, 1 H, *J* = 5.3 Hz, Pyrimidin-H), 7.63 - 7.65 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.70 - 7.72 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 8.04 (dd, 1 H, *J* = 8.2/2.0 Hz, ArH), 8.08 (d, 1 H, *J* = 1.8 Hz, ArH), 8.54 (d, 1 H, *J* = 5.3 Hz, Pyrimidin-H), 9.77 und 9.78 (s, 1 H, NH und s, 1 H, NH; Überlagerung); C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O [456.28]; ber. C 52.65, H 3.76, N 12.28; gef. C 52.20, H 3.72, N 11.96; HPLC: t<sub>s</sub>: 2.07 min; Reinheit: 95.1%/96.8% [ACN:H<sub>2</sub>O (65:35); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t<sub>m</sub>(DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

7-[2-(4-Nitroanilino)-4-pyrimidiny]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (26i)

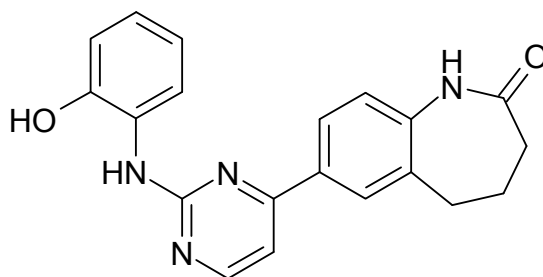


Durchführung nach AAV 8 (Methode C) mit 232 mg (0.9 mmol) 7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**38**) und 243 mg (1 mmol) *N*-(4-Nitrophenyl)guanidiniumnitrat (**65i**). Reaktionsdauer: 1.5 h. Aufkochen in 200 ml Ethanol ergibt 145 mg (43%) eines braunen Pulvers.



Schmp.: 333 °C; IR (KBr): 3271 cm<sup>-1</sup> (NH), 3194 cm<sup>-1</sup> (NH), 3072 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2929 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1671 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.17 - 2.24 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.80 - 2.84 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.14 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.57 (d, 1 H, *J* = 5.3 Hz, Pyrimidin-H), 8.07 - 8.13 (m, 4 H, ArH), 8.23 - 8.27 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 8.65 (d, 1 H, *J* = 5.3 Hz, Pyrimidin-H), 9.79 (s, 1 H, NH), 10.46 (s, 1 H, NH); C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> [375.38]; ber. C 63.99, H 4.56, N 18.66; gef. C 63.64, H 4.58, N 18.44; HPLC: t<sub>s</sub>: 2.97 min; Reinheit: 99.3%/99.6% [ACN:H<sub>2</sub>O (50:50); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t<sub>m</sub>(DMSO): 1.02 min; 100%-Methode].

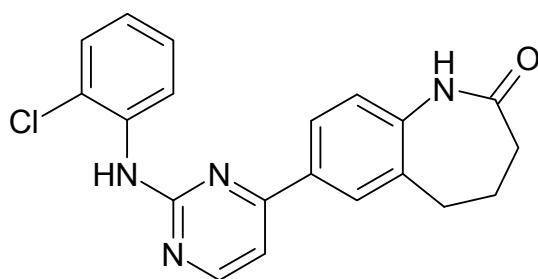
7-[2-(2-Hydroxyanilino)-4-pyrimidinyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (26j)



Durchführung nach AAV 8 (Methode B) mit 194 mg (0.75 mmol) 7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**38**) und 171 mg (0.8 mmol) *N*-(2-Hydroxyphenyl)guanidiniumnitrat (**65j**). Reaktionsdauer: 23 h. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Elutionsmittel: Ethylacetat/Ethanol) erhält man 52 mg (19%) eines gelben Pulvers.

Schmp.: 249 °C; IR (KBr): 3256 cm<sup>-1</sup> (NH), 3188 cm<sup>-1</sup> (NH), 3034 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2959 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1666 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.12 - 2.24 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.78 - 2.81 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.81 - 6.91 (m, 3 H, ArH), 7.11 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.40 (d, 1 H, *J* = 5.3 Hz, Pyrimidin-H), 8.04 (dd, 1 H, *J* = 8.3/2.0 Hz, ArH), 8.08 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz, ArH), 8.13 (dd, 1 H, *J* = 8.1/2.3 Hz, ArH), 8.19 (s, 1 H, OH), 8.52 (d, 1 H, *J* = 5.3 Hz, Pyrimidin-H), 9.77 (s, 1 H, NH), 10.01 (s, 1 H, NH); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 27.8, 30.2, 33.1 (CH<sub>2</sub>); 107.5, 115.1, 119.1, 120.3, 121.6, 122.7, 125.9, 128.4, 158.8 (tert. C); 127.9, 132.3, 133.8, 141.6, 146.9, 160.0, 163.3, 173.3 (quart. C); C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [364.38]; ber. C 69.35, H 5.24, N 16.17; gef. C 69.74, H 5.30, N 15.61; HPLC: t<sub>s</sub>: 4.54 min; Reinheit: 99.6%/99.6% [ACN:H<sub>2</sub>O (30:70); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t<sub>m</sub>(DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

7-[2-(2-Chloranilino)-4-pyrimidinyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (26k)

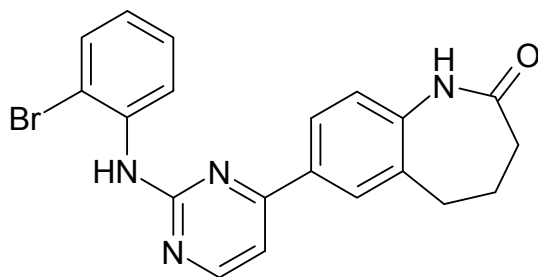


Durchführung nach AAV 8 (Methode C) mit 232 mg (0.9 mmol) 7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**38**) und 233 mg (1 mmol) *N*-(2-Chlorphenyl)guanidiniumnitrat (**65k**).

Reaktionsdauer: 1.3 h. Nach Umkristallisation aus Ethylacetat erhält man 105 mg (32%) eines farblosen Pulvers.

Schmp.: 214 °C; IR (KBr): 3400 cm<sup>-1</sup> (NH), 3175 cm<sup>-1</sup> (NH), 3053 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2937 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1672 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.14 - 2.23 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.76 - 2.79 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.08 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.15 („dt“, 1 H, *J* = 7.8/1.5 Hz, ArH), 7.34 - 7.41 (m, 2 H, ArH), 7.52 (dd, 1 H, *J* = 8.1/1.5 Hz, ArH), 7.96 - 8.00 (m, 2 H, ArH), 8.04 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz, ArH), 8.48 (d, 1 H, *J* = 5.3 Hz, Pyrimidin-H), 8.73 (s, 1 H, NH), 9.74 (s, 1 H, NH); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 27.7, 30.2, 33.1 (CH<sub>2</sub>); 108.0, 121.6, 124.8, 125.1, 125.9, 127.3, 128.4, 129.3, 158.8 (tert. C); 126.4, 132.3, 133.7, 136.5, 141.6, 160.2, 163.2, 173.2 (quart. C); C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>O [364.83]; ber. C 65.84, H 4.70, N 15.36; gef. C 65.69, H 4.74, N 14.95; HPLC: t<sub>s</sub>: 3.09 min; Reinheit: 99.6%/99.7% [ACN:H<sub>2</sub>O (60:40); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t<sub>m</sub>(DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

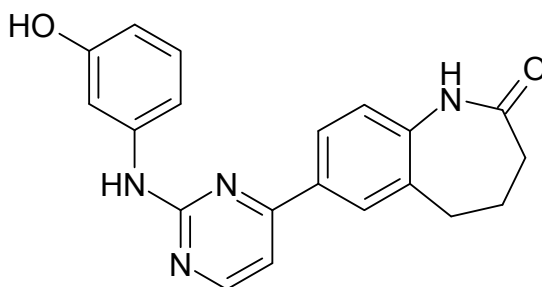
7-[2-(2-Bromanilino)-4-pyrimidinyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (26l)



Durchführung nach AAV 8 (Methode C) mit 181 mg (0.7 mmol) 7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**38**) und 213 mg (0.77 mmol) *N*-(2-Bromphenyl)guanidiniumnitrat (**65I**). Reaktionsdauer: 55 min. Nach Umkristallisation aus Ethylacetat erhält man 109 mg (38%) braune Kristalle.

Schmp.: 216 °C; IR (KBr): 3413 cm<sup>-1</sup> (NH), 3175 cm<sup>-1</sup> (NH), 3051 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2935 cm<sup>-1</sup> und 2870 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1660 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.14 - 2.23 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.76 - 2.78 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.07 - 7.11 (m, 2 H, ArH), 7.39 - 7.44 (m, 2 H, ArH), 7.68 (dd, 1 H, *J* = 8.1/1.5 Hz, ArH), 7.93 - 7.96 und 7.96 - 7.99 (dd, 1 H, *J* = 8.1/1.5 Hz, ArH und dd, 1H, *J* = 8.3/2.1 Hz, ArH; Überlagerung), 8.03 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz, ArH), 8.48 (d, 1 H, *J* = 5.1 Hz, Pyrimidin-H), 8.65 (s, 1 H, NH), 9.74 (s, 1 H, NH); C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>4</sub>O [409.28]; ber. C 58.69, H 4.19, N 13.69; gef. C 58.63, H 4.22, N 13.35; HPLC: t<sub>s</sub>: 3.49 min; Reinheit: 99.3%/99.9% [ACN:H<sub>2</sub>O (60:40); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t<sub>m</sub>(DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

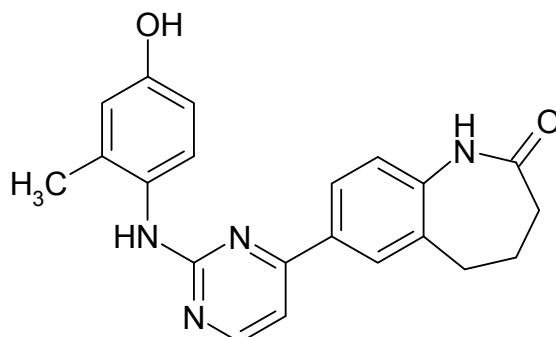
7-[2-(3-Hydroxyanilino)-4-pyrimidinyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**26m**)



Durchführung nach AAV 8 (Methode D) mit 129 mg (0.5 mmol) 7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**38**) und 107 mg (0.5 mmol) *N*-(3-Hydroxyphenyl)guanidiniumnitrat (**65m**). Reaktionsdauer: 30 min. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 66 mg (38%) beige-farbene Kristalle.

Schmp.: 243 °C; IR (KBr): 3270 cm<sup>-1</sup> (NH), 3191 cm<sup>-1</sup> (NH), 3061 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2967 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1650 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.12 - 2.26 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.76 - 2.83 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.38 (ddd, 1 H, *J* = 8.1/2.3/0.8 Hz, ArH), 7.06 und 7.12 („t“, 1 H, *J* = 8.1 Hz, ArH und d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, ArH; Überlagerung), 7.20 - 7.24 (m, 1 H, ArH), 7.37 (d, 1 H, *J* = 5.3 Hz, Pyrimidin-H), 7.41 („t“, 1 H, *J* = 2.3 Hz, ArH), 8.05 (dd, 1 H, *J* = 8.1/2.0 Hz, ArH), 8.09 (d, 1 H, *J* = 1.8 Hz, ArH), 8.52 (d, 1 H, *J* = 5.3 Hz, Pyrimidin-H), 9.26 (s, 1 H, OH), 9.51 (s, 1 H, NH), 9.76 (s, 1 H, NH); C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [346.38]; ber. C 69.35, H 5.24, N 16.17; gef. C 68.99, H 5.16, N 15.83; HPLC: t<sub>s</sub>: 2.61 min; Reinheit: 99.8%/99.9% [ACN:H<sub>2</sub>O (40:60); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t<sub>m</sub>(DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

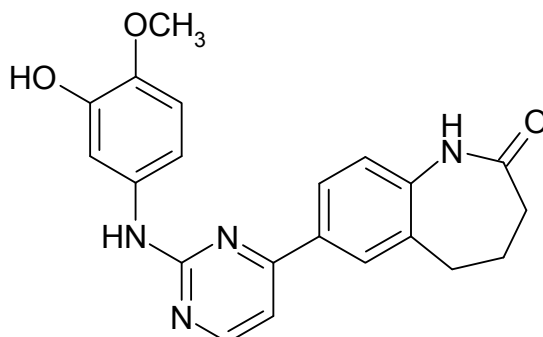
7-[2-(4-Hydroxy-2-methylanilino)-4-pyrimidinyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (**26n**)



Durchführung nach AAV 8 (Methode D) mit 258 mg (1 mmol) 7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (**38**) und 228 mg (1 mmol) *N*-(4-Hydroxy-2-methylphenyl)-guanidiniumnitrat (**65n**). Reaktionsdauer: 1 h. Nach Umkristallisation aus Ethanol/2-Propanol erhält man 116 mg (32%) beigefarbene Kristalle.

Schmp.: 269 °C; IR (KBr): 3270 cm<sup>-1</sup> (NH), 3072 cm<sup>-1</sup> und 3028 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2956 cm<sup>-1</sup>, 2920 cm<sup>-1</sup> und 2865 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1640 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.07 - 2.26 (m, 7 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> und CH<sub>3</sub>), 2.71 - 2.77 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.59 (dd, 1 H, *J* = 8.6/2.5 Hz, ArH), 6.64 (d, 1 H, *J* = 2.5 Hz, ArH), 7.05 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.16 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz, ArH), 7.20 (d, 1 H, *J* = 5.3 Hz, Pyrimidin-H), 7.91 (dd, 1 H, *J* = 8.3/2.0 Hz, ArH), 7.97 ("d", 1 H, *J* nicht bestimmbar, da Peak nur schwach aufgespalten, ArH), 8.33 (d, 1 H, *J* = 5.1 Hz, Pyrimidin-H), 8.56 (s, 1 H, OH), 9.13 (s, 1 H, NH), 9.71 (s, 1 H, NH); C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [360.41]; ber. C 69.98, H 5.59, N 15.55; gef. C 69.59, H 5.84, N 15.17; HPLC: t<sub>s</sub>: 4.85 min; Reinheit: 96.0%/96.4% [ACN:H<sub>2</sub>O (20:80); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t<sub>m</sub>(DMSO): 1.04 min; 100%-Methode].

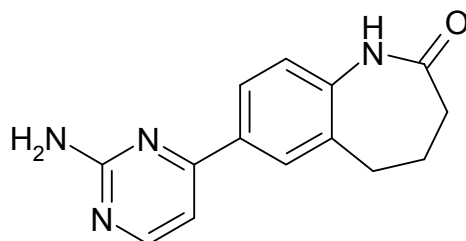
7-[2-(3-Hydroxy-4-methoxyanilino)-4-pyrimidinyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (26o)



Durchführung nach AAV 8 (Methode D) mit 258 mg (1 mmol) 7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (**38**) und 244 mg (1 mmol) *N*-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-guanidiniumnitrat (**65o**). Reaktionsdauer: 1 h. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 136 mg (36%) braune Kristalle.

Schmp.: 269 °C; IR (KBr): 3544 cm<sup>-1</sup> (NH), 3280 cm<sup>-1</sup> (NH), 3076 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2897 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1670 cm<sup>-1</sup> (C=O), 2000 cm<sup>-1</sup> – 3400 cm<sup>-1</sup> (OH); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.12 - 2.26 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.75 - 2.83 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.74 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 6.87 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz, ArH), 7.10 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.18 (dd, 1 H, *J* = 8.6/2.5 Hz, ArH), 7.31 (d, 1 H, *J* = 5.3 Hz, Pyrimidin-H), 7.37 (d, 1 H, *J* = 2.5 Hz, ArH), 8.04 (dd, 1 H, *J* = 8.3/2.0 Hz, ArH), 8.07 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz, ArH), 8.47 (d, 1 H, *J* = 5.3 Hz, Pyrimidin-H), 8.89 (s, 1 H, OH), 9.33 (s, 1 H, NH), 9.76 (s, 1 H, NH); C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [376.41]; ber. C 67.01, H 5.36, N 14.88; gef. C 66.68, H 5.41, N 14.69; HPLC: t<sub>s</sub>: 2.37 min; Reinheit: 99.9%/100.0% [ACN:H<sub>2</sub>O (50:50); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t<sub>m</sub>(DMSO): 1.02 min; 100%-Methode].

7-(2-Amino-4-pyrimidinyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on  
(26q)

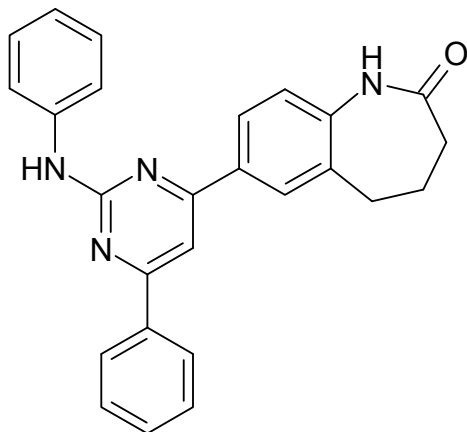


Durchführung nach AAV 8 (Methode D) mit 258 mg (1 mmol) 7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (**38**) und 183 mg (1.5 mmol) Guanidiniumnitrat (**65q**). Reaktionsdauer: 1.5 h. Nach zweifacher Umkristallisation aus Ethanol erhält man 96 mg (38%) farblose Kristalle.

Schmp.: 239 °C; IR (KBr): 3324 cm<sup>-1</sup> (NH), 3177 cm<sup>-1</sup> (NH), 2941 cm<sup>-1</sup> und 2870 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1653 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.13 - 2.22 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.74 - 2.78 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.60 (s (breit), 2 H, NH<sub>2</sub>), 7.06 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.10 (d, 1 H, *J* = 5.3 Hz, Pyrimidin-H), 7.93 (dd, 1 H, *J* = 8.3/2.0 Hz, ArH), 7.99 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz, ArH), 8.28 (d, 1 H, *J* = 5.3 Hz, Pyrimidin-H), 9.70 (s, 1 H, NH); C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O [254.29]; ber. C 66.13, H 5.55, N 22.03; gef. C 65.97, H 5.71, N 21.85; HPLC: t<sub>s</sub>: 3.67 min; Reinheit: 100.0%/100.0% [ACN:H<sub>2</sub>O (20:80); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t<sub>m</sub>(DMSO): 1.04 min; 100%-Methode].



7-(2-Anilino-6-phenyl-4-pyrimidinyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (**27a**)



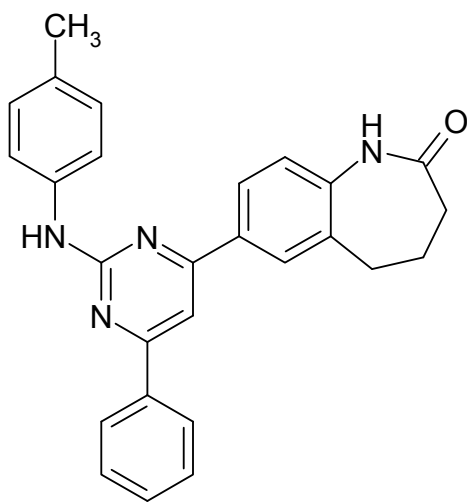
Durchführung nach AAV 9 (Methode A) mit 219 mg (0.75 mmol) 7-[(2*E*)-3-Phenyl-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**28a**) und 163 mg (0.825 mmol) *N*-Phenylguanidiniumnitrat (**65a**). Reaktionsdauer: 5.5 h. Nach zweifacher Umkristallisation aus Ethanol und 2-Propanol erhält man 130 mg (43%) eines hellgelben Pulvers. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den unter Methode B gemachten Angaben überein.

Durchführung nach AAV 9 (Methode B) mit 291 mg (1 mmol) 7-[(2*E*)-3-Phenyl-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**28a**) und 208 mg (1.05 mmol) *N*-Phenylguanidiniumnitrat (**65a**). Reaktionsdauer: 9.5 h. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Elutionsmittel: Ethylacetat) erhält man 150 mg (37%) eines hellgelben Pulvers.

Schmp.: 228 °C; IR (KBr): 3267 cm<sup>-1</sup> (NH), 3196 cm<sup>-1</sup> (NH), 3058 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2926 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1656 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.18 - 2.25 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.82 - 2.85 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.99 („t“, 1 H, *J* = 7.3 Hz, ArH), 7.15 (d, 1 H, *J* = 8.3

Hz, ArH), 7.36 („t“, 2 H,  $J = 7.5$  Hz, ArH), 7.58 - 7.62 (m, 3 H, ArH), 7.92 („d“, 2 H,  $J = 8.6$  Hz, ArH), 7.94 (s, 1 H, Pyrimidin-H), 8.20 (dd, 1 H,  $J = 8.2/2.1$  Hz, ArH), 8.26 (d, 1 H,  $J = 2.0$  Hz, ArH), 8.31 - 8.33 (m, 2 H, ArH), 9.68 (s, 1 H, NH), 9.77 (s, 1 H, NH);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , 100.6 MHz):  $\delta$  (ppm) = 27.8, 30.2, 33.2 ( $\text{CH}_2$ ); 103.4, 118.9 (2C), 121.3, 121.6, 126.1, 127.1 (2C), 128.5 (2C), 128.7, 128.8 (2C), 130.8 (tert. C); 132.9, 133.7, 137.1, 140.8, 141.5, 160.3, 164.3, 164.7, 173.3 (quart. C);  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$  [406.48]; ber. C 76.83, H 5.46, N 13.78; gef. C 76.64, H 5.52, N 13.36; HPLC:  $t_s$ : 3.14 min; Reinheit: 99.1%/99.4% [ACN:H<sub>2</sub>O (65:35); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm;  $t_m(\text{DMSO})$ : 1.03 min; 100%-Methode].

7-[6-Phenyl-2-(4-toluidino)-4-pyrimidinyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (**27b**)

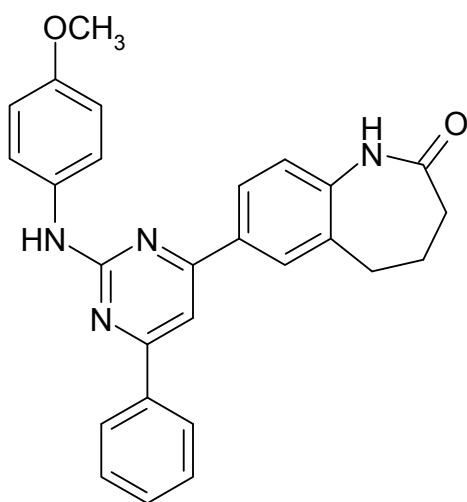


Durchführung nach AAV 9 (Methode C) mit 291 mg (1 mmol) 7-[(2*E*)-3-Phenyl-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**28a**) und 212 mg (1 mmol) *N*-(4-Methylphenyl)guanidiniumnitrat (**65b**). Reaktions-

dauer: 40 min. Nach Umkristallisation aus Ethylacetat erhält man 151 mg (36%) eines gelben Pulvers.

Schmp.: 261 °C; IR (KBr): 3268 cm<sup>-1</sup> (NH), 3195 cm<sup>-1</sup> (NH), 3107 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2944 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1660 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.16 - 2.28 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.29 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.81 - 2.84 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.11 - 7.20 (m, 3 H, ArH), 7.55 - 7.60 (m, 3 H, ArH), 7.80 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.94 (s, 1 H, Pyrimidin-H), 8.19 (dd, 1 H, *J* = 8.1/2.0 Hz, ArH), 8.25 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz, ArH), 8.27 - 8.33 (m, 2 H, ArH), 9.58 (s, 1 H, NH), 9.76 (s, 1 H, NH); C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O [420.51]; HRMS-EI (*m/z*): ber. 420.19501; gef. 420.19321; HPLC: *t*<sub>s</sub>: 3.82 min; Reinheit: 99.0%/98.9% [ACN:H<sub>2</sub>O (70:30); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; *t*<sub>m</sub>(DMSO): 1.05 min; 100%-Methode].

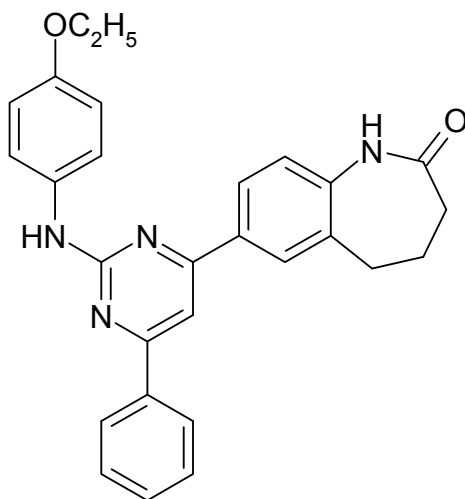
7-[2-(4-Methoxyanilino)-6-phenyl-4-pyrimidinyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**27c**)



Durchführung nach AAV 9 (Methode A) mit 291 mg (1 mmol) 7-[(2*E*)-3-Phenyl-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**28a**) und 228 mg (1 mmol) *N*-(4-Methoxyphenyl)guanidiniumnitrat (**65c**). Reaktionsdauer: 13.5 h. Nach zweifacher Umkristallisation aus 2-Propanol und Ethanol/2-Propanol erhält man 120 mg (27%) eines gelben Pulvers.

Schmp.: 232 °C; IR (KBr): 3270 cm<sup>-1</sup> (NH), 3203 cm<sup>-1</sup> (NH), 3119 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2943 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1667 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.15 - 2.27 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.80 - 2.85 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.76 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 6.93 - 6.97 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.13 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.54 - 7.60 (m, 3 H, ArH), 7.79 - 7.83 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.90 (s, 1 H, Pyrimidin-H), 8.18 (dd, 1 H, *J* = 8.3/1.8 Hz, ArH), 8.24 (d, 1 H, *J* = 1.8 Hz, ArH), 8.27 - 8.32 (m, 2 H, ArH), 9.50 (s, 1 H, NH), 9.76 (s, 1 H, NH); C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [436.51]; HRMS-El (m/z): ber. 436.18994; gef. 436.18863; HPLC: t<sub>s</sub>: 2.87 min; Reinheit: 99.3%/99.1% [ACN:H<sub>2</sub>O (65:35); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t<sub>m</sub>(DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

7-[2-(4-Ethoxyanilino)-6-phenyl-4-pyrimidinyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (**27d**)

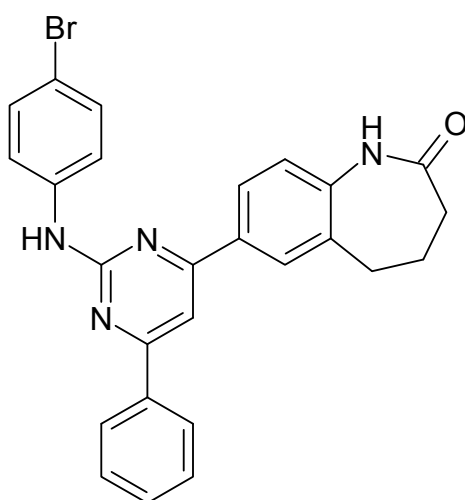


Durchführung nach AAV 9 (Methode A) mit 291 mg (1 mmol) 7-[(2*E*)-3-Phenyl-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**28a**) und 254 mg (1.05 mmol) *N*-(4-Ethoxyphenyl)guanidiniumnitrat (**65d**). Reaktionsdauer: 10 h. Nach Umkristallisation aus 2-Propanol erhält man 152 mg (34%) eines gelben Pulvers.

Schmp.: 187 °C; IR (KBr): 3260 cm<sup>-1</sup> (NH), 3190 cm<sup>-1</sup> (NH), 3069 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2974 cm<sup>-1</sup> und 2938 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1666 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.33 (t, 2 H, *J* = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub> (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 2.13 - 2.26 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.81 - 2.84 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 4.02 (q, 3 H, *J* = 7.0 Hz, CH<sub>3</sub>), 6.92 - 6.95 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.13 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.53 - 7.60 (m, 3 H, ArH), 7.77 - 7.81 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.90 (s, 1 H, Pyrimidin-H), 8.18 (dd, 1 H, *J* = 8.2/2.1 Hz, ArH), 8.23 (d, 1 H, *J* = 1.9 Hz, ArH), 8.27 - 8.32 (m, 2 H, ArH), 9.49 (s, 1 H, NH), 9.76 (s, 1 H, NH); C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [450.53]; ber. C 74.56, H 5.82, N 12.44; gef. C 74.25, H 5.90, N 12.34; HPLC: t<sub>s</sub>: 6.23 min; Reinheit: 98.1%/97.9% [ACN:H<sub>2</sub>O (60:40);

15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm;  $t_m$ (DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

7-[2-(4-Bromanilino)-6-phenyl-4-pyrimidinyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (**27e**)

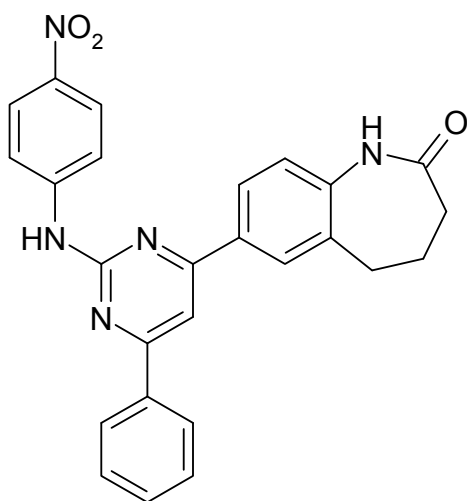


Durchführung nach AAV 9 (Methode B) mit 291 mg (1 mmol) 7-[(2*E*)-3-Phenyl-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**28a**) und 277 mg (1 mmol) *N*-(4-Bromphenyl)guanidiniumnitrat (**65g**). Reaktionsdauer: 9 h. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 107 mg (22%) eines gelben Pulvers.

Schmp.: 264 °C; IR (KBr): 3267  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 3193  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 3112  $\text{cm}^{-1}$  (CH aromatisch), 2933  $\text{cm}^{-1}$  und 2857  $\text{cm}^{-1}$  (CH aliphatisch), 1663  $\text{cm}^{-1}$  (C=O);  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 2.13 - 2.23 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 2.79 - 2.88 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 7.14 (d, 1 H,  $J = 8.1$  Hz, ArH), 7.51 - 7.56 und 7.56 - 7.62 (m, Teil eines  $\text{AA}'\text{XX}'$ -Systems, 2 H, ArH und m, 3 H, ArH; Überlagerung), 7.87 - 7.95 (m, Teil eines  $\text{AA}'\text{XX}'$ -Systems, 2 H, ArH), 8.00 (s, 1 H, Pyrimidin-H), 8.20 (dd, 1 H,  $J = 8.3/2.0$  Hz, ArH), 8.25

(d, 1H,  $J = 1.8$  Hz, ArH), 8.28 - 8.35 (m, 2 H, ArH), 9.78 (s, 1 H, NH), 9.86 (s, 1 H, NH);  $C_{26}H_{21}BrN_4O$  [485.38]; ber. C 64.34, H 4.36, N 11.54; gef. C 63.82, H 4.34, N 11.20; HPLC:  $t_s$ : 4.23 min; Reinheit: 99.3%/99.1% [ACN:H<sub>2</sub>O (70:30); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm;  $t_m$ (DMSO): 1.05 min; 100%-Methode].

7-[2-(4-Nitroanilino)-6-phenyl-4-pyrimidinyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (27f)

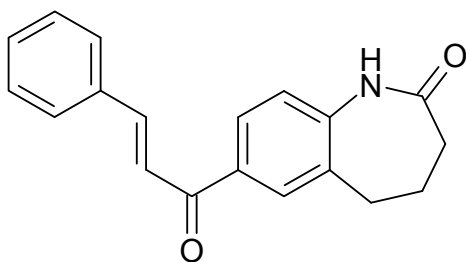


Durchführung nach AAV 9 (Methode A) mit 248 mg (0.85 mmol) 7-[(2*E*)-3-Phenyl-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**28a**) und 227 mg (0.935 mmol) *N*-(4-Nitrophenyl)guanidiniumnitrat (**65i**). Reaktionsdauer: 8.5 h. Nach zweifachem Aufkochen in Ethanol/Ethylacetat/2-Propanol erhält man 128 mg (33%) eines gelben Pulvers.

Schmp.: 306 °C; IR (KBr): 3276 cm<sup>-1</sup> (NH), 3195 cm<sup>-1</sup> (NH), 3088 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2931 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1668 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 2.19 - 2.26 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.83 - 2.89 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.17 (d, 1 H,  $J = 8.3$  Hz, ArH), 7.60 - 7.62 (m, 3 H,

ArH), 8.13 (s, 1 H, Pyrimidin-H), 8.19 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, ArH), 8.24 und 8.23-8.30 (dd, 1 H,  $J = 8.3/2.0$  Hz, ArH und m, 3 H, ArH; Überlagerung), 8.34 - 8.37 (m, 2 H, ArH), 9.80 (s, 1 H, NH), 10.51 (s, 1 H, NH);  $C_{26}H_{21}N_5O_3$  [451.48]; ber. C 69.17, H 4.69, N 15.51; gef. C 68.64, H 4.63, N 15.16; HPLC:  $t_s$ : 2.08 min; Reinheit: 98.9%/99.3% [ACN:H<sub>2</sub>O (70:30); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm;  $t_m$ (DMSO): 1.05 min; 100%-Methode].

7-[(2E)-3-Phenyl-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on  
**(28a)**



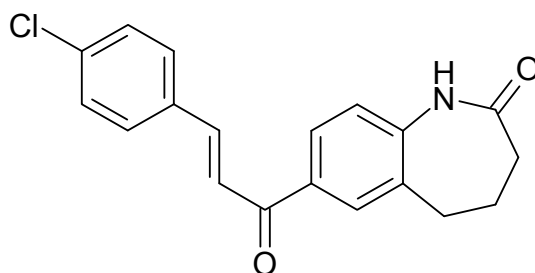
Durchführung nach AAV 10 mit 406 mg (2 mmol) 7-Acetyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (**15**) und 212 mg (2 mmol) Benzaldehyd (**68a**). Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 408 mg (70%) eines gelblichen Pulvers.

Schmp.: 186 °C; IR (KBr): 3181  $cm^{-1}$  (NH), 3052  $cm^{-1}$  (CH aromatisch), 2932  $cm^{-1}$  und 2864  $cm^{-1}$  (CH aliphatisch), 1660  $cm^{-1}$  (C=O), 1608  $cm^{-1}$  (C=O);  $^1H$ -NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 2.16 - 2.26 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.79 - 2.84 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.12 (d, 1 H,  $J = 8.3$  Hz, ArH), 7.44 - 7.50 (m, 3 H, ArH), 7.75 (d, 1 H,  $J = 15.7$  Hz, CH=C-), 7.88 - 7.91 (m, 2 H, ArH), 7.97 (d, 1 H,  $J = 15.7$  Hz, CH=C-), 8.06 (dd, 1 H,  $J = 8.3/2.0$  Hz, ArH), 8.12 (d, 1 H,  $J = 2.0$  Hz, ArH), 9.89 (s, 1 H, NH);  $^{13}C$ -NMR



([D<sub>6</sub>]DMSO, 100.6 MHz):  $\delta$  (ppm) = 27.7, 30.0, 33.3 (CH<sub>2</sub>); 121.2, 122.0, 128.0, 128.7 (2C), 128.8 (2C), 130.5 (2C), 143.7 (tert. C); 133.4, 133.5, 143.5, 173.3, 187.8 (quart. C; ein C nicht detektiert bei 418 Scans); C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> [291.34]; ber. C 78.33, H 5.88, N 4.81; gef. C 78.09, H 5.85, N 4.69; HPLC:  $t_s$ : 2.97 min; Reinheit: 99.4%/99.2% [ACN:H<sub>2</sub>O (40:60); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm;  $t_m$ (DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

7-[(2E)-3-(4-Chlorphenyl)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (28b)

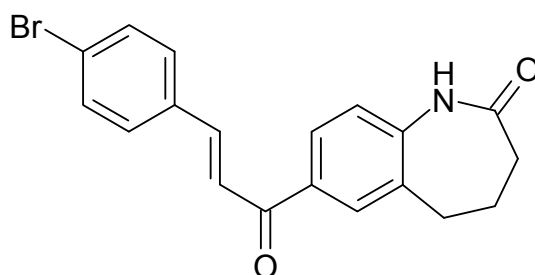


Durchführung nach AAV 10 mit 406 mg (2 mmol) 7-Acetyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (**15**) und 281 mg (2 mmol) 4-Chlorbenzaldehyd (**68b**). Nach Umkristallisation aus Ethylacetat erhält man 146 mg (22%) gelbe Kristalle.

Schmp.: 204 °C; IR (KBr): 3179 cm<sup>-1</sup> (NH), 3054 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2945 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1679 cm<sup>-1</sup> (C=O), 1659 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 2.15 - 2.26 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.79 - 2.84 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.12 (d, 1 H,  $J$  = 8.3 Hz, ArH), 7.52 - 7.57 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.73 (d, 1 H,  $J$  = 15.6 Hz, CH=C-), 7.92 - 7.96 und 7.99 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH und d, 1 H,  $J$  = 15.6 Hz, CH=C-; Überlagerung), 8.05 (dd, 1 H,  $J$  = 8.3/2.1 Hz,

ArH), 8.12 (d, 1 H,  $J = 1.9$  Hz, ArH), 9.89 (s, 1 H, NH);  $^{13}\text{C}$ -NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 100.6 MHz):  $\delta$  (ppm) = 27.7, 30.1, 33.3 (CH<sub>2</sub>); 121.2, 122.7, 128.0, 128.9 (2C), 130.51 (2C), 130.54, 142.0 (tert. C); 133.4, 133.5, 133.7, 135.0, 143.7, 173.3, 187.6 (quart. C); C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>2</sub> [325.79]; ber. C 70.05, H 4.95, N 4.30; gef. C 69.65, H 5.08, N 4.11; HPLC:  $t_s$ : 2.82 min; Reinheit: 98.5%/98.2% [ACN:H<sub>2</sub>O (50:50); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm;  $t_m$ (DMSO): 1.02 min; 100%-Methode].

7-[(2E)-3-(4-Bromphenyl)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (28c)

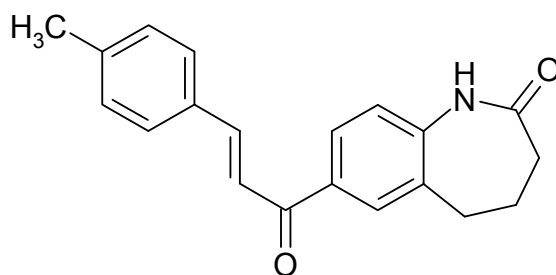


Durchführung nach AAV 10 mit 406 mg (2 mmol) 7-Acetyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (**15**) und 370 mg (2 mmol) 4-Brombenzaldehyd (**68c**). Nach Umkristallisation aus Ethylacetat erhält man 357 mg (48%) hellgelbe Kristalle.

Schmp.: 238 °C; IR (KBr): 3171 cm<sup>-1</sup> (NH), 3050 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2932 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1672 cm<sup>-1</sup> (C=O), 1659 cm<sup>-1</sup> (C=O);  $^1\text{H}$ -NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 2.11 - 2.25 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.79 - 2.83 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.11 (d, 1 H,  $J = 8.3$  Hz, ArH), 7.67 - 7.73 (m, 3 H, ArH), 7.83 - 7.89 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 8.00 (d, 1 H,  $J = 15.6$  Hz, CH=C-), 8.05 (dd, 1 H,  $J = 8.3/2.1$  Hz, ArH), 8.12 (d, 1 H,  $J = 1.9$  Hz, ArH), 9.88 (s, 1 H, NH);  $^{13}\text{C}$ -NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 100.6 MHz):

$\delta$  (ppm) = 27.7, 30.0, 33.3 (CH<sub>2</sub>); 121.2, 122.7, 128.0, 130.5, 130.7 (2C), 131.8 (2C), 142.1 (tert. C); 123.8, 133.4, 133.5, 134.0, 143.8, 173.3, 187.6 (quart. C); C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>2</sub> [370.24]; ber. C 61.64, H 4.36, N 3.78; gef. C 61.49, H 4.42, N 3.63; HPLC:  $t_s$ : 4.64 min; Reinheit: 96.3%/94.3% [ACN:H<sub>2</sub>O (45:55); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm;  $t_m$ (DMSO): 1.02 min; 100%-Methode].

7-[(2E)-3-(4-Methylphenyl)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (**28d**)

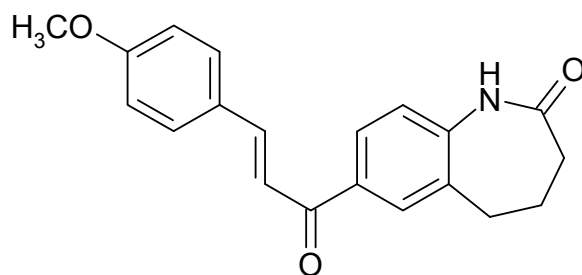


Durchführung nach AAV 10 mit 406 mg (2 mmol) 7-Acetyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (**15**) und 240 mg (2 mmol) 4-Methylbenzaldehyd (**68d**). Nach Umkristallisation aus Ethylacetat erhält man 300 mg (49%) eines gelblichen Pulvers.

Schmp.: 190 °C; IR (KBr): 3184 cm<sup>-1</sup> (NH), 3049 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2939 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1673 cm<sup>-1</sup> (C=O), 1655 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 2.12 - 2.25 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.36 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.79 - 2.83 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.11 (d, 1 H,  $J$  = 8.3 Hz, ArH), 7.27 - 7.30 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.71 (d, 1 H,  $J$  = 15.6 Hz, CH=C-), 7.78 - 7.80 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.91 (d, 1 H,  $J$  = 15.6 Hz, CH=C-), 8.04 (dd, 1 H,  $J$  = 8.2/2.1 Hz, ArH), 8.11 (d, 1 H,  $J$  = 1.9 Hz, ArH), 9.87 (s, 1 H, NH); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 100.6

MHz):  $\delta$  (ppm) = 21.0 (CH<sub>3</sub>); 27.7, 30.0, 33.2 (CH<sub>2</sub>); 120.9, 121.2, 127.9, 128.8 (2C), 129.5 (2C), 130.4, 143.6 (tert. C); 132.0, 133.5, 133.6, 140.6, 143.5, 173.3, 187.7 (quart. C); C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> [305.37]; ber. C 78.66, H 6.27, N 4.59; gef. C 78.38, H 6.25, N 4.34; HPLC:  $t_s$ : 4.80 min; Reinheit: 98.3%/98.2% [ACN:H<sub>2</sub>O (40:60); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm;  $t_m$ (DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

7-[(2E)-3-(4-Methoxyphenyl)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (28e)

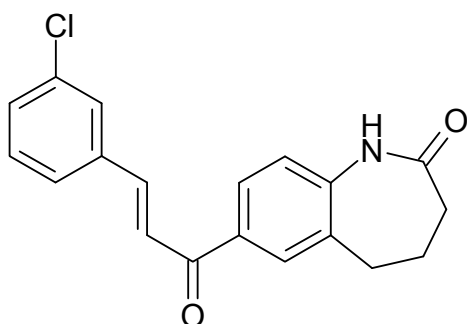


Durchführung nach AAV 10 mit 406 mg (2 mmol) 7-Acetyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (**15**) und 272 mg (2 mmol) 4-Methoxybenzaldehyd (**68e**). Nach Umkristallisation aus Ethylacetat erhält man 309 mg (48%) hellgelbe Kristalle.

Schmp.: 168 °C; IR (KBr): 3196 cm<sup>-1</sup> (NH), 3058 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2960 cm<sup>-1</sup> und 2930 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1668 cm<sup>-1</sup> (C=O), 1655 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 2.15 - 2.25 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.78 - 2.84 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.83 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 7.01 - 7.05 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.11 (d, 1 H,  $J$  = 8.3 Hz, ArH), 7.72 (d, 1 H,  $J$  = 15.5 Hz, CH=C-), 7.84 und 7.85 - 7.88 (d, 1 H,  $J$  = 15.8 Hz, CH=C- und m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH; teilweise Überlagerung), 8.03 (dd, 1 H,  $J$  = 8.2/2.1 Hz, ArH), 8.09 (d, 1 H,  $J$  = 1.9

Hz, ArH), 9.86 (s, 1 H, NH);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , 100.6 MHz):  $\delta$  (ppm) = 55.3 ( $\text{CH}_3$ ); 27.7, 30.0, 33.3 ( $\text{CH}_2$ ); 114.4 (2C), 119.4, 121.2, 127.8, 130.3, 130.7 (2C), 143.4 (tert. C); 127.4, 133.4, 133.8, 143.5, 161.3, 173.3, 187.6 (quart. C);  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3$  [321.37]; ber. C 74.75, H 5.96, N 4.36; gef. C 74.36, H 5.95, N 4.38; HPLC:  $t_s$ : 4.10 min; Reinheit: 99.7%/99.4% [ACN: $\text{H}_2\text{O}$  (40:60); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm;  $t_m(\text{DMSO})$ : 1.03 min; 100%-Methode].

7-[(2E)-3-(3-Chlorphenyl)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (28f)

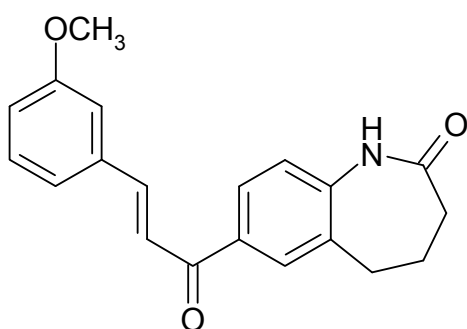


Durchführung nach AAV 10 mit 406 mg (2 mmol) 7-Acetyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (**15**) und 281 mg (2 mmol) 3-Chlorbenzaldehyd (**68f**). Nach Umkristallisation aus Ethylacetat erhält man 369 mg (57%) hellgelbe Kristalle.

Schmp.: 213 °C; IR (KBr): 3181  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 3051  $\text{cm}^{-1}$  (CH aromatisch), 2931  $\text{cm}^{-1}$  und 2865  $\text{cm}^{-1}$  (CH aliphatisch), 1661  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1610  $\text{cm}^{-1}$  (C=O);  $^1\text{H}$ -NMR ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 2.11 - 2.26 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 2.80 - 2.84 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 7.12 (d, 1 H,  $J = 8.3$  Hz, ArH), 7.48 - 7.52 (m, 2 H, ArH), 7.72 (d, 1 H,  $J = 15.6$  Hz,  $\text{CH=C-}$ ), 7.80 - 7.86 (m, 1 H, ArH), 8.03 - 8.09 (m, 3 H, ArH und  $\text{CH=C-}$ ), 8.14 (d, 1 H,  $J = 1.9$  Hz,

ArH), 9.89 (s, 1 H, NH);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , 100.6 MHz):  $\delta$  (ppm) = 27.7, 30.1, 33.3 ( $\text{CH}_2$ ); 121.2, 123.4, 127.7 (nur im DEPT-Spektrum sichtbar), 127.8, 128.1, 130.0, 130.59, 130.62, 141.7 (tert. C); 133.3, 133.5, 133.8, 137.0, 143.8, 173.3, 187.6 (quart. C);  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2$  [325.79]; ber. C 70.05, H 4.95, N 4.30; gef. C 69.86, H 5.02, N 4.51; HPLC:  $t_s$ : 2.68 min; Reinheit: 98.7%/98.2% [ACN:H<sub>2</sub>O (60:40); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm;  $t_m(\text{DMSO})$ : 1.03 min; 100%-Methode].

7-[(2E)-3-(3-Methoxyphenyl)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (28g)

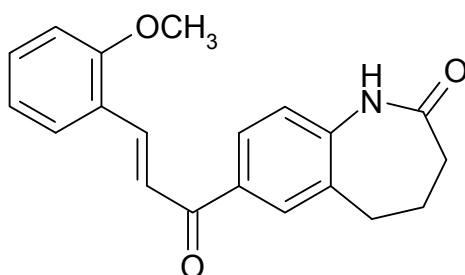


Durchführung nach AAV 10 mit 406 mg (2 mmol) 7-Acetyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (**15**) und 272 mg (2 mmol) 3-Methoxybenzaldehyd (**68g**). Nach Umkristallisation aus Ethylacetat erhält man 379 mg (59%) hellgelbe Kristalle.

Schmp.: 200 °C; IR (KBr): 3186  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 3051  $\text{cm}^{-1}$  (CH aromatisch), 2943  $\text{cm}^{-1}$  und 2866  $\text{cm}^{-1}$  (CH aliphatisch), 1660  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1611  $\text{cm}^{-1}$  (C=O);  $^1\text{H}$ -NMR ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 2.14 - 2.25 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 2.78 - 2.84 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.84 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.04 (ddd, 1 H,  $J = 8.1/2.5/1.7$  Hz, ArH), 7.12 (d, 1 H,  $J = 8.3$  Hz, ArH), 7.38 („t“, 1 H,  $J =$

8.0 Hz, ArH), 7.45 - 7.48 (m, 2 H, ArH), 7.71 (d, 1 H,  $J = 15.6$  Hz, CH=C-), 7.96 (d, 1 H,  $J = 15.6$  Hz, CH=C-), 8.07 (dd, 1 H,  $J = 8.2/2.1$  Hz, ArH), 8.11 (d, 1 H,  $J = 1.9$  Hz, ArH), 9.88 (s, 1 H, NH);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , 100.6 MHz):  $\delta$  (ppm) = 55.3 ( $\text{CH}_3$ ); 27.7, 30.0, 33.3 ( $\text{CH}_2$ ); 113.6, 116.4, 121.2, 121.5, 122.2, 128.0, 129.9, 130.5, 143.5 (tert. C); 133.5, 136.1, 143.7, 159.6, 173.3, 187.8 (quart. C; ein C nicht detektiert bei 960 Scans; liegt vermutlich mit unter dem Signal bei 133.5 ppm, da das Signal im Vergleich zu den anderen Signalen stark vergrößert ist);  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3$  [321.37]; ber. C 74.75, H 5.96, N 4.36; gef. C 74.72, H 6.10, N 4.29; HPLC:  $t_{\text{s}}$ : 2.90 min; Reinheit: 97.6%/96.6% [ACN:H<sub>2</sub>O (40:60); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm;  $t_{\text{m}}(\text{DMSO})$ : 1.03 min; 100%-Methode].

7-[(2*E*)-3-(2-Methoxyphenyl)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (28h)

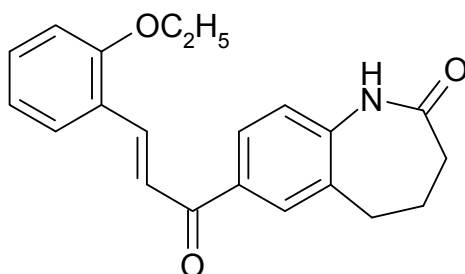


Durchführung nach AAV 10 mit 406 mg (2 mmol) 7-Acetyl-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**15**) und 272 mg (2 mmol) 2-Methoxybenzaldehyd (**68h**). Nach Umkristallisation aus Ethylacetat erhält man 384 mg (60%) eines hellgelben Pulvers.

Schmp.: 197 °C; IR (KBr): 3178  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 3049  $\text{cm}^{-1}$  (CH aromatisch), 2941  $\text{cm}^{-1}$  (CH aliphatisch), 1676  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1661  $\text{cm}^{-1}$  (C=O);  $^1\text{H}$ -NMR

([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 2.15 - 2.25 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.78 - 2.84 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.91 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 7.05 („t“, 1 H,  $J$  = 7.5 Hz, ArH), 7.10 - 7.15 (m, 2 H, ArH), 7.46 („dt“, 1 H,  $J$  = 8.6/1.7 Hz, ArH), 7.90 (d, 1 H,  $J$  = 15.7 Hz, CH=C-), 7.96 - 8.04 (m, 3 H, ArH und CH=C-), 8.08 (d, 1 H,  $J$  = 2.0 Hz, ArH), 9.88 (s, 1 H, NH); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 100.6 MHz):  $\delta$  (ppm) = 55.7 (CH<sub>3</sub>); 27.7, 30.0, 33.2 (CH<sub>2</sub>); 111.8, 120.6, 121.2, 121.7, 127.9, 128.3, 130.4, 132.2, 137.9 (tert. C); 123.0, 133.5, 133.7, 143.6, 158.2, 173.3, 187.9 (quart. C); C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> [321.37]; ber. C 74.75, H 5.96, N 4.36; gef. C 74.80, H 5.95, N 4.27; HPLC:  $t_s$ : 2.64 min; Reinheit: 99.3%/99.1% [ACN:H<sub>2</sub>O (40:60); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm;  $t_m$ (DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

7-[(2*E*)-3-(2-Ethoxyphenyl)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**28i**)



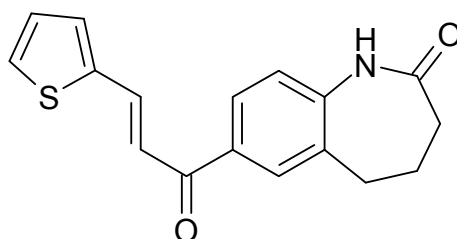
Durchführung nach AAV 10 mit 406 mg (2 mmol) 7-Acetyl-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**15**) und 300 mg (2 mmol) 2-Ethoxybenzaldehyd (**68i**). Nach Umkristallisation aus Ethylacetat erhält man 387 mg (58%) eines hellgelben Pulvers.

Schmp.: 149 °C; IR (KBr): 3178 cm<sup>-1</sup> (NH), 3035 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2976 cm<sup>-1</sup>, 2947 cm<sup>-1</sup> und 2893 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1672 cm<sup>-1</sup> (C=O), 1658 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 1.43 (t, 3 H,



$J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2.15 - 2.25 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 2.79 - 2.82 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 4.16 (q, 2 H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_2$  ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ )), 7.03 („t“, 1 H,  $J = 7.5$  Hz, ArH), 7.09 - 7.13 (m, 2 H, ArH), 7.41 - 7.45 (m, 1 H, ArH), 7.91 - 8.04 (m, 4 H, ArH und  $\text{CH=C-}$ ), 8.06 (d, 1 H,  $J = 2.0$  Hz, ArH), 9.88 (s, 1 H, NH);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , 100.6 MHz):  $\delta$  (ppm) = 14.6 ( $\text{CH}_3$ ); 27.7, 30.1, 33.2, 63.7 ( $\text{CH}_2$ ); 112.6, 120.5, 121.2, 121.8, 127.8, 128.8, 130.3, 132.1, 138.2 (tert. C); 123.0, 133.5, 133.8, 143.5, 157.6, 173.3, 187.9 (quart. C);  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_3$  [335.40]; ber. C 75.20, H 6.31, N 4.18; gef. C 74.84, H 6.34, N 4.09; HPLC:  $t_s$ : 3.63 min; Reinheit: 97.3%/95.2% [ACN: $\text{H}_2\text{O}$  (50:50); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm;  $t_m(\text{DMSO})$ : 1.02 min; 100%-Methode].

7-[(2*E*)-3-(2-Thienyl)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (28j)

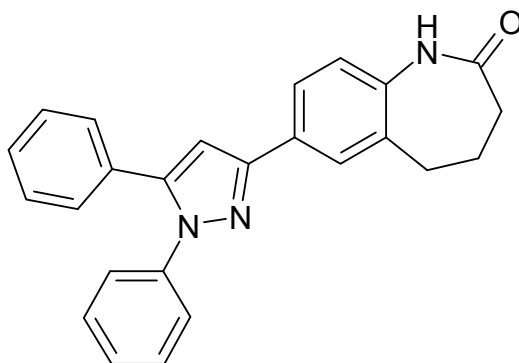


Durchführung nach AAV 10 mit 406 mg (2 mmol) 7-Acetyl-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**15**) und 224 mg (2 mmol) 2-Thiophen-carbaldehyd (**68j**). Nach Umkristallisation aus Ethylacetat erhält man 428 mg (72%) gelbe Kristalle.

Schmp.: 206 °C; IR (KBr): 3173  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 3108  $\text{cm}^{-1}$  (CH aromatisch), 2934  $\text{cm}^{-1}$  und 2863  $\text{cm}^{-1}$  (CH aliphatisch), 1684  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1654  $\text{cm}^{-1}$  (C=O);  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 2.13 - 2.25 (m, 4 H,

CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.79 - 2.83 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.11 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.20 (dd, 1 H, *J* = 5.0/3.6 Hz, ArH), 7.59 (d, 1 H, *J* = 15.3 Hz, CH=C-), 7.69 („d“, 1 H, *J* = 3.5 Hz, ArH), 7.79 („d“, 1 H, *J* = 5.0 Hz, ArH), 7.91 (d, 1 H, *J* = 15.3 Hz, CH=C-), 7.99 (dd, 1 H, *J* = 8.3/2.1 Hz, ArH), 8.04 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz, ArH), 9.87 (s, 1 H, NH); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 27.7, 30.0, 33.2 (CH<sub>2</sub>); 120.2, 121.2, 127.8, 128.6, 130.3, 132.7, 136.3 (tert. C; ein C nicht detektiert bei 203 Scans; liegt vermutlich mit unter dem Signal bei 130.3 ppm, da das Signal im Vergleich zu den anderen Signalen stark vergrößert ist); 133.4, 133.5, 139.8, 143.6, 173.3, 187.3 (quart. C); C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S [297.37]; ber. C 68.66, H 5.08, N 4.71; gef. C 68.39, H 5.09, N 4.62; HPLC: t<sub>s</sub>: 3.27 min; Reinheit: 99.1%/98.2% [ACN:H<sub>2</sub>O (35:65); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t<sub>m</sub>(DMSO): 1.04 min; 100%-Methode].

7-(1,5-Diphenyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (29a)

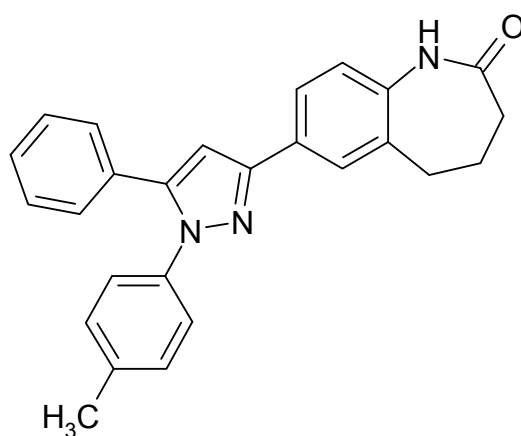


Durchführung nach AAV 11 mit 291 mg (1 mmol) 7-[(2*E*)-3-Phenyl-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**28a**) und 119 mg (1.1 mmol) Phenylhydrazin (**34a**) sowie 1.12 g (12.85 mmol) Mangan-(IV)-oxid. Reaktionsdauer: 1. Stufe 1.5 h, 2. Stufe 2 h. Nach Um-

kristallisation aus Ethylacetat erhält man 144 mg (38%) hellgelbe Kristalle.

Schmp.: 230 °C; IR (KBr): 3178  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 3060  $\text{cm}^{-1}$  (CH aromatisch), 2941  $\text{cm}^{-1}$  und 2852  $\text{cm}^{-1}$  (CH aliphatisch), 1672  $\text{cm}^{-1}$  (C=O);  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 2.13 - 2.22 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 2.75 - 2.78 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 7.04 (d, 1 H,  $J = 8.3$  Hz, ArH), 7.12 (s, 1 H, Pyrazol-H), 7.28 - 7.46 (m, 10 H, ArH), 7.77 (dd, 1 H,  $J = 8.1/2.0$  Hz, ArH), 7.83 (d, 1 H,  $J = 2.0$  Hz, ArH), 9.59 (s, 1 H, NH);  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$  [379.45]; ber. C 79.13, H 5.58, N 11.07; gef. C 79.32, H 5.63, N 11.03; HPLC:  $t_s$ : 3.40 min; Reinheit: 99.0%/99.2% [ACN:H<sub>2</sub>O (60:40); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm;  $t_m(\text{DMSO})$ : 1.03 min; 100%-Methode].

7-[1-(4-Methylphenyl)-5-phenyl-1*H*-pyrazol-3-yl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**29b**)

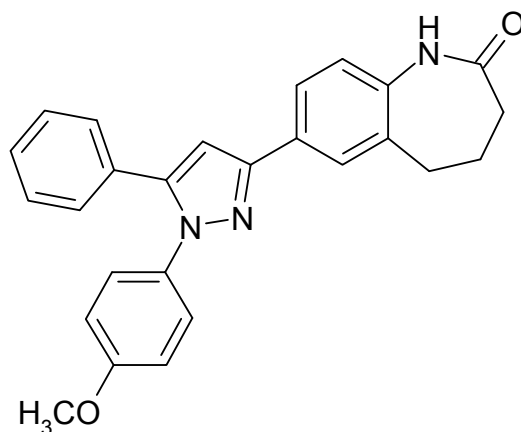


Durchführung nach AAV 11 mit 291 mg (1 mmol) 7-[(2*E*)-3-Phenyl-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**28a**), 190 mg (1.2 mmol) 1-(4-Methylphenyl)hydrazinhydrochlorid (**34p**) und 98 mg (1.2 mmol) Natriumacetat sowie 1.12 g (12.85 mmol) Mangan(IV)-oxid.

Reaktionsdauer: 1. Stufe 1 h, 2. Stufe 4 h. Nach Umkristallisation aus Ethylacetat erhält man 168 mg (43%) hellgelbe Kristalle.

Schmp.: 222 °C; IR (KBr): 3186  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 3050  $\text{cm}^{-1}$  (CH aromatisch), 2936  $\text{cm}^{-1}$ , 2867  $\text{cm}^{-1}$  und 2851  $\text{cm}^{-1}$  (CH aliphatisch), 1668  $\text{cm}^{-1}$  (C=O);  $^1\text{H}$ -NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 2.13 - 2.19 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 2.34 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.74 - 2.78 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 7.03 (d, 1 H,  $J = 8.1$  Hz, ArH), 7.10 (s, 1 H, Pyrazol-H), 7.19 - 7.24 (m, 4 H, ArH), 7.28 - 7.30 (m, 2 H, ArH), 7.35 - 7.38 (m, 3 H, ArH), 7.75 (dd, 1 H,  $J = 8.3/2.0$  Hz, ArH), 7.81 (d, 1 H,  $J = 2.0$  Hz, ArH), 9.58 (s, 1 H, NH);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 100.6 MHz):  $\delta$  (ppm) = 20.6 ( $\text{CH}_3$ ); 27.8, 30.0, 33.0 ( $\text{CH}_2$ ); 104.9, 121.8, 124.2, 125.1 (2C), 126.6, 128.4 (2C), 128.6 (2C), 129.1, 129.5 (2C) (tert. C); 130.0, 133.9, 137.2, 137.4, 138.6, 143.9, 150.4, 173.2 (quart. C; ein C nicht detektiert bei 960 Scans);  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$  [393.48]; ber. C 79.36, H 5.89, N 10.68; gef. C 79.50, H 5.87, N 10.38; HPLC:  $t_s$ : 3.32 min; Reinheit: 98.1%/98.4% [ACN:H<sub>2</sub>O (60:40); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm;  $t_m$ (DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

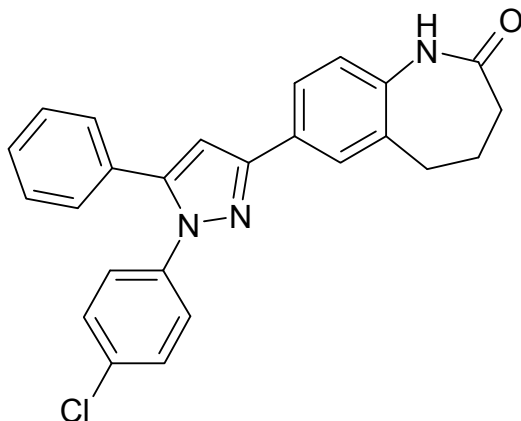
7-[1-(4-Methoxyphenyl)-5-phenyl-1H-pyrazol-3-yl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (**29c**)



Durchführung nach AAV 11 mit 291 mg (1 mmol) 7-[(2*E*)-3-Phenyl-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**28a**), 210 mg (1.2 mmol) 1-(4-Methoxyphenyl)hydrazinhydrochlorid (**34r**) und 98 mg (1.2 mmol) Natriumacetat sowie 1.12 g (12.85 mmol) Mangan(IV)-oxid. Reaktionsdauer: 1. Stufe 1.5 h, 2. Stufe 4 h. Nach Umkristallisation aus Ethylacetat erhält man 89 mg (22%) eines braunen Pulvers.

Schmp.: 221 °C; IR (KBr): 3180 cm<sup>-1</sup> (NH), 3059 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2932 cm<sup>-1</sup>, 2866 cm<sup>-1</sup>, 2850 cm<sup>-1</sup> und 2835 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1666 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.10 - 2.22 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.74 - 2.77 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.78 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 6.95 - 7.00 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.03 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.09 (s, 1 H, Pyrazol-H), 7.22 - 7.31 (m, 4 H, ArH), 7.33 - 7.40 (m, 3 H, ArH), 7.75 (dd, 1 H, *J* = 8.1/2.0 Hz, ArH), 7.81 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz, ArH), 9.58 (s, 1 H, NH); C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [409.48]; ber. C 76.26, H 5.66, N 10.26; gef. C 75.78, H 5.64, N 9.78; HPLC: t<sub>s</sub>: 2.86 min; Reinheit: 98.1%/98.3% [ACN:H<sub>2</sub>O (60:40); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t<sub>m</sub>(DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

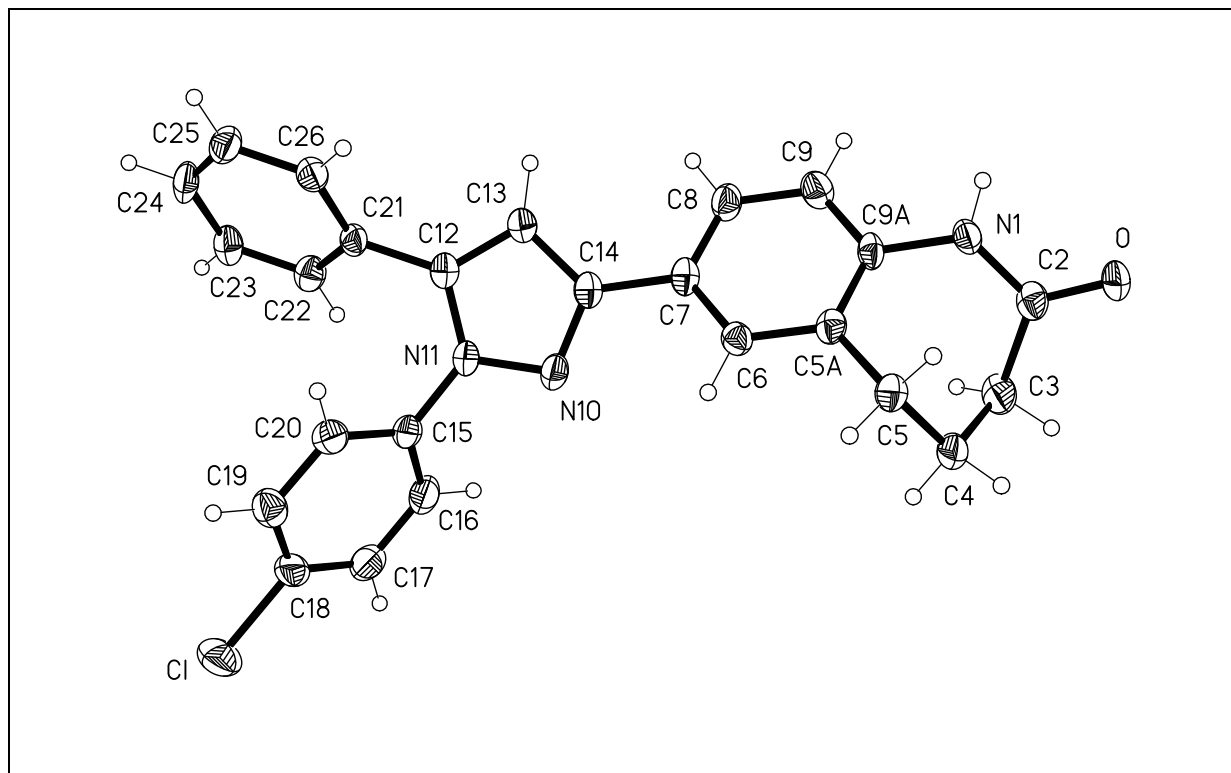
7-[1-(4-Chlorphenyl)-5-phenyl-1*H*-pyrazol-3-yl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**29d**)



Durchführung nach AAV 11 mit 291 mg (1 mmol) 7-[(2*E*)-3-Phenyl-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**28a**), 197 mg (1.1 mmol) 1-(4-Chlorphenyl)hydrazinhydrochlorid (**34c**) und 90 mg (1.1 mmol) Natriumacetat sowie 1.12 g (12.85 mmol) Mangan(IV)-oxid. Reaktionsdauer: 1. Stufe 1 h, 2. Stufe 2 h. Nach Umkristallisation aus Ethylacetat erhält man 154 mg (37%) farblose Kristalle.

Schmp.: 240 °C; IR (KBr): 3185 cm<sup>-1</sup> (NH), 3058 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2936 cm<sup>-1</sup>, 2868 cm<sup>-1</sup> und 2853 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1665 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.10 - 2.22 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.75 - 2.78 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.04 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.14 (s, 1 H, Pyrazol-H), 7.29 - 7.43 (m, 7 H, ArH), 7.47 - 7.52 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.77 (dd, 1 H, *J* = 8.3/1.8 Hz, ArH), 7.83 (d, 1 H, *J* = 1.8 Hz, ArH), 9.60 (s, 1 H, NH); C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O [413.90]; ber. C 72.55, H 4.87, N 10.15; gef. C 72.29, H 4.94, N 9.83; HPLC: t<sub>s</sub>: 4.14 min; Reinheit: 99.0%/99.3% [ACN:H<sub>2</sub>O (65:35); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t<sub>m</sub>(DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

Abbildung 7-3: Röntgenkristallstruktur von Verbindung **29d**\*:



\* Die kristallographische Nummerierung entspricht nicht der IUPAC-Nomenklatur.

#### Kristalldaten und Strukturverfeinerung:

Summenformel:	$\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}$	
Mr:	413.89	
Temperatur:	133(2) K	
Wellenlänge:	0.71073 Å	
Kristallsystem:	Monoclinic	
Raumgruppe:	$P2_1/n$	
Gitterkonstanten:	$a = 12.398(2)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 9.993(2)$ Å	$\beta = 101.834(5)^\circ$
	$c = 17.124(3)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
Volumen:	$2076.6(6)$ Å <sup>3</sup>	
Z:	4	
Dichte (berechnet):	$1.324 \text{ Mg/m}^3$	
	231	

Absorptionskoeffizient:	0.206 mm <sup>-1</sup>
F(000):	864
Kristallgröße:	0.50 x 0.15 x 0.07 mm <sup>3</sup>
θ-Bereich für die Datensammlung:	1.86 bis 27.58°
Limitierende Indizes:	-16≤h≤16, -13≤k≤12, -21≤l≤22
Zahl der Reflexe:	19558
Unabhängige Reflexe:	4788 [R(int) = 0.0694]
Vollständigkeit bis θ = 27.50°	100.0 %
Absorptionskorrektur:	None
Verfeinerungsmethode:	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Daten/Einschränkungen/Parameter:	4788 / 0 / 275
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup> :	1.075
Final R indices [I>2σ(I)]:	R1 = 0.0572, wR2 = 0.1223
R indices (alle Daten):	R1 = 0.1026, wR2 = 0.1347
Größte Differenzpeaks:	0.314 und -0.356 e.Å <sup>-3</sup>

Tabelle 7-9: Bindungslängen [Å]<sup>a,b</sup>

N(1)-C(2)	1.353(3)	N(11)-C(15)	1.426(3)
N(1)-C(9A)	1.420(3)	C(12)-C(13)	1.368(3)
C(2)-O	1.235(3)	C(12)-C(21)	1.479(3)
C(2)-C(3)	1.513(3)	C(13)-C(14)	1.402(3)
C(3)-C(4)	1.523(3)	C(15)-C(16)	1.383(3)
C(4)-C(5)	1.520(3)	C(15)-C(20)	1.390(3)
C(5)-C(5A)	1.508(3)	C(16)-C(17)	1.381(3)
C(5A)-C(6)	1.392(3)	C(17)-C(18)	1.374(4)
C(5A)-C(9A)	1.401(3)	C(18)-C(19)	1.388(4)
C(6)-C(7)	1.390(3)	C(18)-Cl	1.744(2)
C(7)-C(8)	1.391(3)	C(19)-C(20)	1.386(3)
C(7)-C(14)	1.481(3)	C(21)-C(26)	1.386(3)



C(8)-C(9)	1.381(3)	C(21)-C(22)	1.394(3)
C(9)-C(9A)	1.391(3)	C(22)-C(23)	1.384(3)
N(10)-C(14)	1.336(3)	C(23)-C(24)	1.382(4)
N(10)-N(11)	1.366(2)	C(24)-C(25)	1.377(4)
N(11)-C(12)	1.369(3)	C(25)-C(26)	1.391(3)

<sup>a</sup> Die kristallographische Nummerierung entspricht nicht der IUPAC-Nomenklatur.

<sup>b</sup> Die in Klammern angegebenen Zahlen entsprechen der auf die letzte Nachkommastelle bezogenen Standardabweichung.

Tabelle 7-10: Bindungswinkel [°]<sup>a,b</sup>

C(2)-N(1)-C(9A)	126.4(2)	C(13)-C(12)-C(21)	131.5(2)
O-C(2)-N(1)	120.5(2)	N(11)-C(12)-C(21)	122.43(19)
O-C(2)-C(3)	122.3(2)	C(12)-C(13)-C(14)	105.8(2)
N(1)-C(2)-C(3)	117.2(2)	N(10)-C(14)-C(13)	111.79(19)
C(2)-C(3)-C(4)	115.9(2)	N(10)-C(14)-C(7)	120.1(2)
C(5)-C(4)-C(3)	112.4(2)	C(13)-C(14)-C(7)	128.0(2)
C(5A)-C(5)-C(4)	112.7(2)	C(16)-C(15)-C(20)	120.5(2)
C(6)-C(5A)-C(9A)	118.0(2)	C(16)-C(15)-N(11)	119.5(2)
C(6)-C(5A)-C(5)	121.9(2)	C(20)-C(15)-N(11)	119.9(2)
C(9A)-C(5A)-C(5)	120.09(19)	C(17)-C(16)-C(15)	119.6(2)
C(7)-C(6)-C(5A)	122.0(2)	C(18)-C(17)-C(16)	119.8(2)
C(6)-C(7)-C(8)	118.7(2)	C(17)-C(18)-C(19)	121.4(2)
C(6)-C(7)-C(14)	120.4(2)	C(17)-C(18)-Cl	119.3(2)
C(8)-C(7)-C(14)	120.8(2)	C(19)-C(18)-Cl	119.4(2)
C(9)-C(8)-C(7)	120.5(2)	C(20)-C(19)-C(18)	118.8(2)
C(8)-C(9)-C(9A)	120.2(2)	C(19)-C(20)-C(15)	119.9(2)
C(9)-C(9A)-C(5A)	120.4(2)	C(26)-C(21)-C(22)	119.6(2)
C(9)-C(9A)-N(1)	119.4(2)	C(26)-C(21)-C(12)	119.8(2)
C(5A)-C(9A)-N(1)	120.1(2)	C(22)-C(21)-C(12)	120.7(2)
C(14)-N(10)-N(11)	104.01(18)	C(23)-C(22)-C(21)	120.3(2)
N(10)-N(11)-C(12)	112.34(17)	C(24)-C(23)-C(22)	119.5(2)
N(10)-N(11)-C(15)	119.94(18)	C(25)-C(24)-C(23)	120.8(2)

C(12)-N(11)-C(15)	127.57(18)	C(24)-C(25)-C(26)	119.8(2)
C(13)-C(12)-N(11)	106.04(19)	C(21)-C(26)-C(25)	120.0(2)

<sup>a</sup> Die kristallographische Nummerierung entspricht nicht der IUPAC-Nomenklatur.

<sup>b</sup> Die in Klammern angegebenen Zahlen entsprechen der auf die letzte Nachkommastelle bezogenen Standardabweichung.

**Tabelle 7-11:**    Torsionswinkel [°]<sup>a,b</sup>

C(9A)-N(1)-C(2)-O	-177.0(2)	C(12)-C(13)-C(14)-N(10)	0.1(3)
C(9A)-N(1)-C(2)-C(3)	6.3(3)	C(12)-C(13)-C(14)-C(7)	-176.1(2)
O-C(2)-C(3)-C(4)	111.7(3)	C(6)-C(7)-C(14)-N(10)	-28.8(3)
N(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-71.6(3)	C(8)-C(7)-C(14)-N(10)	153.8(2)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	36.6(3)	C(6)-C(7)-C(14)-C(13)	147.2(2)
C(3)-C(4)-C(5)-C(5A)	47.3(3)	C(8)-C(7)-C(14)-C(13)	-30.3(4)
C(4)-C(5)-C(5A)-C(6)	109.3(2)	N(10)-N(11)-C(15)-C(16)	-56.3(3)
C(4)-C(5)-C(5A)-C(9A)	-72.9(3)	C(12)-N(11)-C(15)-C(16)	128.6(3)
C(9A)-C(5A)-C(6)-C(7)	-3.6(3)	N(10)-N(11)-C(15)-C(20)	125.0(2)
C(5)-C(5A)-C(6)-C(7)	174.2(2)	C(12)-N(11)-C(15)-C(20)	-50.2(3)
C(5A)-C(6)-C(7)-C(8)	-0.2(3)	C(20)-C(15)-C(16)-C(17)	0.6(4)
C(5A)-C(6)-C(7)-C(14)	-177.7(2)	N(11)-C(15)-C(16)-C(17)	-178.2(2)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	2.9(4)	C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	0.5(4)
C(14)-C(7)-C(8)-C(9)	-179.6(2)	C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	-0.6(4)
C(7)-C(8)-C(9)-C(9A)	-1.6(4)	C(16)-C(17)-C(18)-Cl	179.48(19)
C(8)-C(9)-C(9A)-C(5A)	-2.3(4)	C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	-0.3(4)
C(8)-C(9)-C(9A)-N(1)	-179.1(2)	Cl-C(18)-C(19)-C(20)	179.58(17)
C(6)-C(5A)-C(9A)-C(9)	4.9(3)	C(18)-C(19)-C(20)-C(15)	1.4(3)
C(5)-C(5A)-C(9A)-C(9)	-173.0(2)	C(16)-C(15)-C(20)-C(19)	-1.5(3)
C(6)-C(5A)-C(9A)-N(1)	-178.44(19)	N(11)-C(15)-C(20)-C(19)	177.2(2)
C(5)-C(5A)-C(9A)-N(1)	3.7(3)	C(13)-C(12)-C(21)-C(26)	-52.6(3)
C(2)-N(1)-C(9A)-C(9)	-140.5(2)	N(11)-C(12)-C(21)-C(26)	128.8(2)
C(2)-N(1)-C(9A)-C(5A)	42.8(3)	C(13)-C(12)-C(21)-C(22)	127.1(3)
C(14)-N(10)-N(11)-C(12)	-0.3(2)	N(11)-C(12)-C(21)-C(22)	-51.5(3)
C(14)-N(10)-N(11)-C(15)	-176.1(2)	C(26)-C(21)-C(22)-C(23)	-0.1(3)

N(10)-N(11)-C(12)-C(13)	0.4(3)	C(12)-C(21)-C(22)-C(23)	-179.9(2)
C(15)-N(11)-C(12)-C(13)	175.8(2)	C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	0.1(3)
N(10)-N(11)-C(12)-C(21)	179.3(2)	C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	0.0(4)
C(15)-N(11)-C(12)-C(21)	-5.2(3)	C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	-0.2(4)
N(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-0.3(2)	C(22)-C(21)-C(26)-C(25)	0.0(3)
C(21)-C(12)-C(13)-C(14)	-179.1(2)	C(12)-C(21)-C(26)-C(25)	179.7(2)
N(11)-N(10)-C(14)-C(13)	0.1(2)	C(24)-C(25)-C(26)-C(21)	0.2(3)
N(11)-N(10)-C(14)-C(7)	176.64(19)		

<sup>a</sup> Die kristallographische Nummerierung entspricht nicht der IUPAC-Nomenklatur.

<sup>b</sup> Die in Klammern angegebenen Zahlen entsprechen der auf die letzte Nachkommastelle bezogenen Standardabweichung.

**Tabelle 7-12:** Wasserstoffbrückenbindungen: Bindungslängen [Å] und Winkel [°]<sup>a,b</sup>

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(1)-H(01)...O#1	0.85(3)	2.01(3)	2.857(3)	174(2)

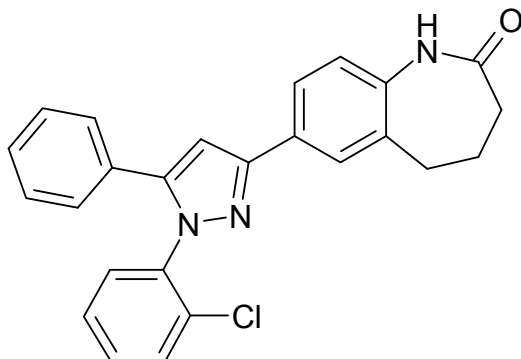
Symmetrietransformationen für die Generierung äquivalenter Atome:

#1 -x+2,-y+1,-z+1

<sup>a</sup> Die kristallographische Nummerierung entspricht nicht der IUPAC-Nomenklatur.

<sup>b</sup> Die in Klammern angegebenen Zahlen entsprechen der auf die letzte Nachkommastelle bezogenen Standardabweichung.

7-[1-(2-Chlorphenyl)-5-phenyl-1*H*-pyrazol-3-yl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**29e**)

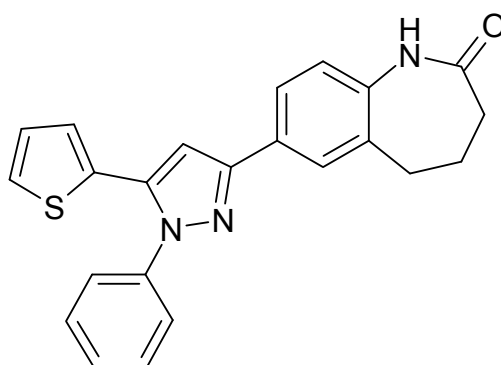


Durchführung nach AAV 11 mit 291 mg (1 mmol) 7-[(2*E*)-3-Phenyl-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**28a**), 197 mg (1.1 mmol) 1-(2-Chlorphenyl)hydrazinhydrochlorid (**34j**) und 90 mg (1.1 mmol) Natriumacetat sowie 1.12 g (12.85 mmol) Mangan(IV)-oxid. Reaktionsdauer: 1. Stufe 1.5 h, 2. Stufe 3 h. Nach Umkristallisation aus Ethylacetat erhält man 122 mg (29%) hellgelbe Kristalle.

Schmp.: 187 °C; IR (KBr): 3192 cm<sup>-1</sup> (NH), 3062 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2935 cm<sup>-1</sup> und 2860 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1673 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.10 - 2.24 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.75 - 2.79 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.04 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.15 (s, 1 H, Pyrazol-H), 7.23 („td“, 1 H, *J* = 7.2/1.8 Hz, ArH), 7.31 - 7.35 (m, 2 H, ArH), 7.40 - 7.48 (m, 6 H, ArH), 7.78 (dd, 1 H, *J* = 8.1/1.8 Hz, ArH), 7.84 (d, 1 H, *J* = 1.8 Hz, ArH), 9.60 (s, 1 H, NH); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 27.8, 30.0, 33.0 (CH<sub>2</sub>); 105.7, 121.8, 123.6, 124.3, 124.7, 126.9, 127.5, 128.5 (2C), 128.7 (2C), 130.6 (tert. C; ein C nicht detektiert bei 1152 Scans); 129.6, 133.2, 133.9, 138.9, 140.8, 144.2, 151.1, 173.2 (quart. C; ein C nicht detektiert bei 1152 Scans); C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O [413.90]; ber. C 72.55, H 4.87, N 10.15; gef. C 72.32, H 5.01, N 9.58; HPLC: t<sub>s</sub>:

4.13 min; Reinheit: 98.5%/98.7% [ACN:H<sub>2</sub>O (50:50); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t<sub>m</sub>(DMSO): 1.02 min; 100%-Methode].

7-[1-Phenyl-5-(2-thienyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**29f**)

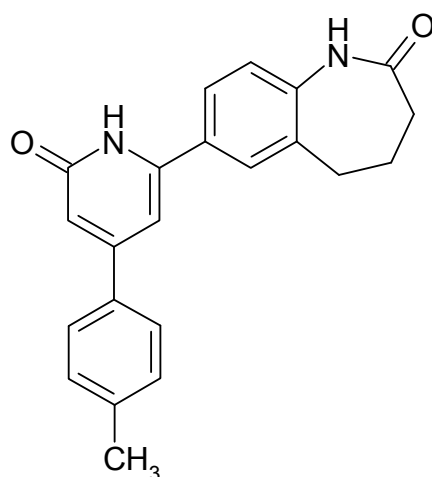


Durchführung nach AAV 11 mit 297 mg (1 mmol) 7-[(2*E*)-3-(2-Thienyl)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**28j**) und 119 mg (1.1 mmol) Phenylhydrazin (**34a**) sowie 1.12 g (12.85 mmol) Mangan(IV)-oxid. Reaktionsdauer: 1. Stufe 1.3 h, 2. Stufe 3 h. Nach Umkristallisation aus 2-Propanol erhält man 98 mg (25%) hellgelbe Kristalle.

Schmp.: 252 °C; IR (KBr): 3198 cm<sup>-1</sup> (NH), 3097 cm<sup>-1</sup> und 3064 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2935 cm<sup>-1</sup> und 2860 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1674 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.12 - 2.19 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.74 - 2.77 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.02 - 7.07 (m, 3 H, ArH), 7.20 (s, 1 H, Pyrazol-H), 7.45 - 7.55 (m, 5 H, ArH), 7.59 (dd, 1 H, *J* = 5.0/1.2 Hz, ArH), 7.75 (dd, 1 H, *J* = 8.1/2.0 Hz, ArH), 7.81 (d, 1 H, *J* = 1.9 Hz, ArH), 9.58 (s, 1 H, NH); C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>OS [385.48]; ber. C 71.66, H 4.97, N 10.90; gef. C 71.69, H 4.90, N 10.72; HPLC: t<sub>s</sub>: 2.88 min; Reinheit:

97.6%/98.2% [ACN:H<sub>2</sub>O (60:40); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t<sub>m</sub>(DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

7-[4-(4-Methylphenyl)-6-oxo-1,6-dihydro-2-pyridinyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (30a)

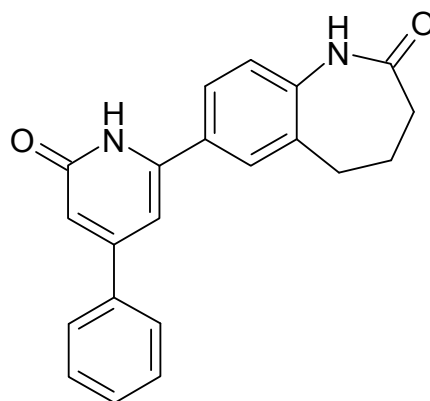


305 mg (1 mmol) 7-[(2*E*)-3-(4-Methylphenyl)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**28d**), 211 mg (1.2 mmol) 2-(1*H*-1,2,3-Benzotriazol-1-yl)acetamid (**73**) und 140 mg (3.5 mmol) Natriumhydroxid werden in 5 ml Ethanol in einem geschlossenen Reaktionsgefäß (Volumen 10 ml) für 10 min bei 100 °C in der Synthesemikrowelle (290 Watt, Maximaldruck: 290 Psi) gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Elutionsmittel: Ethylacetat und Ethanol 9 + 1) und Umkristallisation aus 2-Propanol erhält man 50 mg (15%) gelbe Kristalle.

Schmp.: 296 °C; IR (KBr): 3195 cm<sup>-1</sup> (NH), 3037 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2931 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1679 cm<sup>-1</sup> (C=O), 1640 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.10 - 2.24 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.37 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.72 - 2.82 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.60 (d, 1 H, *J* = 1.5 Hz, ArH), 6.98

(s (breit), 1 H, ArH), 7.05 (d, 1 H,  $J = 8.3$  Hz, ArH), 7.28 - 7.34 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.68 - 7.73 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.76 (dd, 1 H,  $J = 8.3/2.0$  Hz, ArH), 7.84 (d, 1 H,  $J = 2.0$  Hz, ArH), 9.69 (s, 1 H, NH), 11.55 (s (breit), 1 H, NH);  $^{13}\text{C}$ -NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 100.6 MHz):  $\delta$  (ppm) = 25.4 (CH<sub>3</sub>); 27.7, 30.0, 33.1 (CH<sub>2</sub>); 121.4, 125.7, 126.7 (2C), 128.4, 129.5 (2C) (tert. C; zwei C nicht detektiert bei 418 Scans); 62.0, 133.7, 134.5, 139.0, 140.2, 151.5, 163.7, 173.2 (quart. C; ein C nicht detektiert bei 418 Scans); C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [344.41]; HRMS-EI (m/z): ber. 344.15247; gef. 344.15178; HPLC:  $t_s$ : 5.25 min; Reinheit: 99.5%/99.5% [ACN:H<sub>2</sub>O (25:85); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm;  $t_m$ (DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

7-(6-Oxo-4-phenyl-1,6-dihydro-2-pyridinyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (30b)

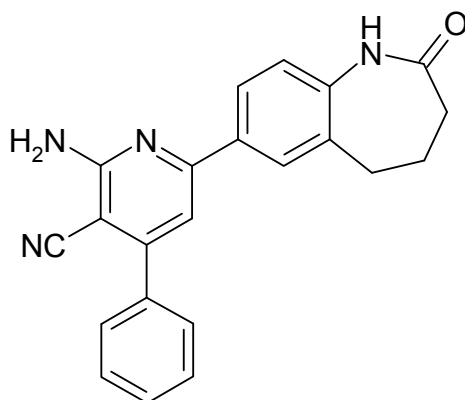


291 mg (1 mmol) 7-[(2*E*)-3-Phenyl-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**28a**), 176 mg (1 mmol) 2-(1*H*-1,2,3-Benzotriazol-1-yl)acetamid (**73**) und 140 mg (3.5 mmol) Natriumhydroxid werden in 5 ml Ethanol in einem geschlossenen Reaktionsgefäß (Volumen 10 ml) für 10 min bei 100 °C in der Synthesemikrowelle (290 Watt, Maximaldruck: 290 Psi) gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Ansatz zu

50 g eines Eis/Wasser-Gemisches gegeben und mit verdünnter Salzsäure auf pH 4 eingestellt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und mit 60 ml Wasser gewaschen. Nach Umkristallisation aus Ethylacetat erhält man 29 mg (9%) eines hellgelben Pulvers.

Schmp.: 311 °C; IR (KBr): 3170  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 3035  $\text{cm}^{-1}$  (CH aromatisch), 2922  $\text{cm}^{-1}$  und 2860  $\text{cm}^{-1}$  (CH aliphatisch), 1665  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1638  $\text{cm}^{-1}$  (C=O);  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 2.10 - 2.25 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 2.71 - 2.81 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 6.62 (d, 1 H,  $J = 1.5$  Hz, ArH), 7.01 (s (breit), 1 H, ArH), 7.05 (d, 1 H,  $J = 8.3$  Hz, ArH), 7.44 - 7.63 (m, 3 H, ArH), 7.77 (dd, 1 H,  $J = 8.3/2.0$  Hz, ArH), 7.77 - 7.85 (m, 2 H, ArH), 7.85 (d, 1 H,  $J = 2.0$  Hz, ArH), 9.69 (s, 1 H, NH), 11.62 (s (breit), 1 H, NH);  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$  [330.38]; HRMS-El ( $m/z$ ): ber. 330.13682; gef. 330.13584; HPLC:  $t_s$ : 2.87 min; Reinheit: 98.6%/98.1% [ACN: $\text{H}_2\text{O}$  (25:85); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm;  $t_m$ (DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

2-Amino-6-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-7-yl)-4-phenyl-nicotinonitril (31)

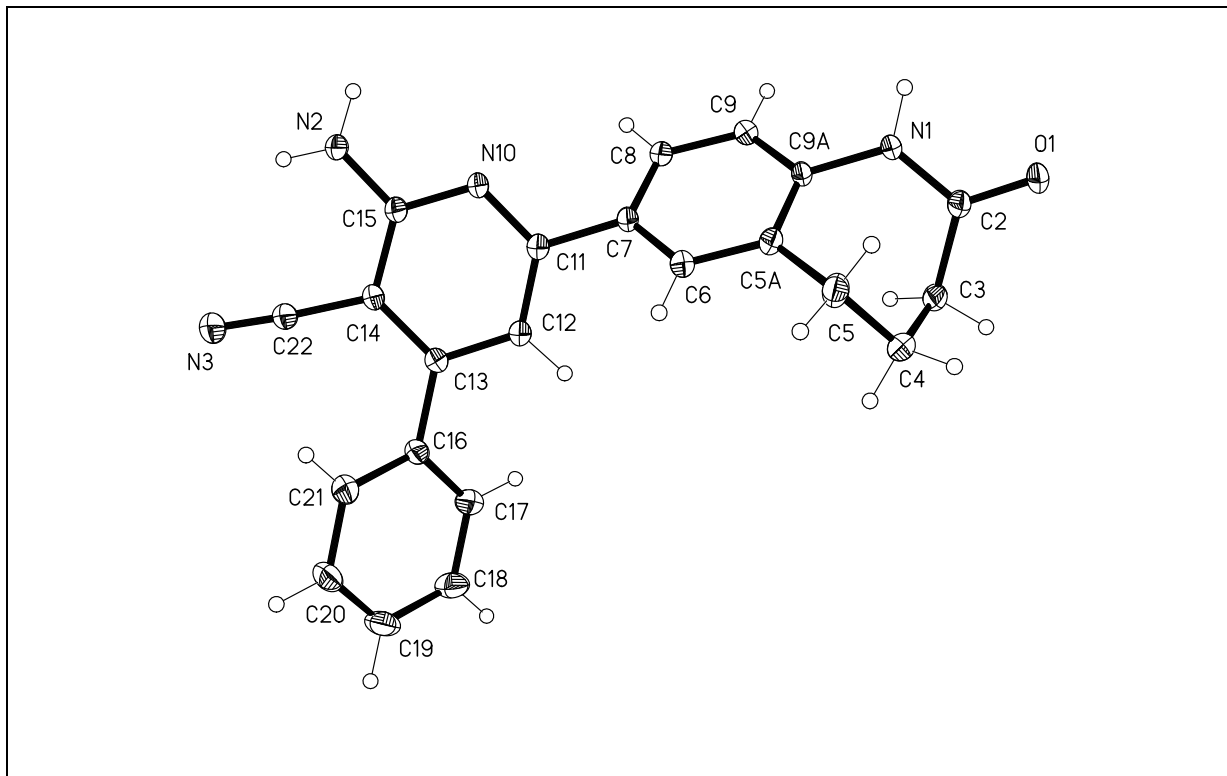




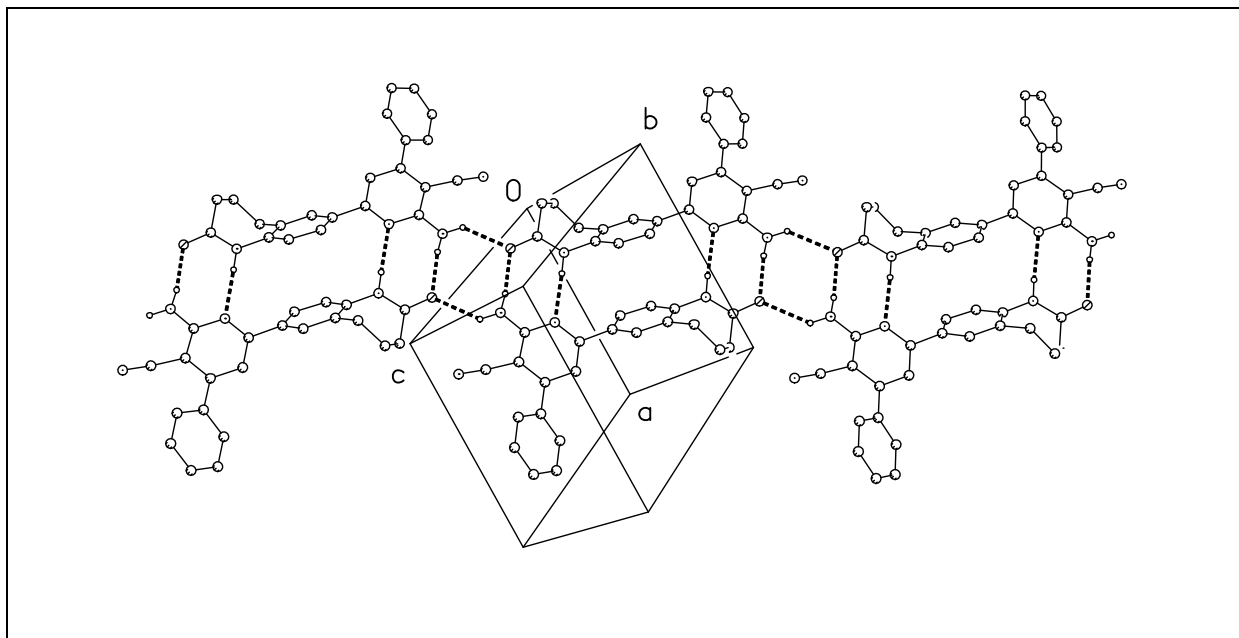
291 mg (1 mmol) 7-[(2*E*)-3-Phenyl-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-on (**28a**), 66 mg (1 mmol) Dicyanomethan (**77**) und 617 mg (8 mmol) Ammoniumacetat werden in 5 ml Ethanol unter Rühren für 3.5 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der entstandene Niederschlag abgesaugt. Nach Umkristallisation aus Ethylacetat erhält man 39 mg (11%) gelbe Kristalle.

Schmp.: 305 °C; IR (KBr): 3315 cm<sup>-1</sup> (NH), 3173 cm<sup>-1</sup> (NH), 2957 cm<sup>-1</sup>, 2926 cm<sup>-1</sup> und 2865 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 2208 (CN), 1661 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.11 - 2.22 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.75 - 2.78 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.97 (s (breit), 2 H, NH<sub>2</sub>), 7.06 (d, 1 H, *J* = 8.1 Hz, ArH), 7.28 (s, 1 H, Pyridin-H), 7.52 - 7.59 (m, 3 H, ArH), 7.65 - 7.70 (m, 2 H, ArH), 8.02 (dd, 1 H, *J* = 8.1/2.0 Hz, ArH), 8.07 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz, ArH), 9.70 (s, 1 H, NH); C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O [346.38]; ber. C 74.56, H 5.12, N 15.81; gef. C 74.58, H 5.13, N 15.42; HPLC: t<sub>s</sub>: 5.01 min; Reinheit: 99.8%/99.9% [ACN:H<sub>2</sub>O (40:60); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t<sub>m</sub>(DMSO): 1.03 min; 100%-Methode].

Abbildung 7-4: Röntgenkristallstruktur von Verbindung **31**\*:



\* Die kristallographische Nummerierung entspricht nicht der IUPAC-Nomenklatur.



\* Die kristallographische Nummerierung entspricht nicht der IUPAC-Nomenklatur.

## Kristalldaten und Strukturverfeinerung:

Summenformel:	$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$
Mr:	398.46
Temperatur:	133(2) K
Wellenlänge:	0.71073 Å
Kristallsystem:	Triclinic
Raumgruppe:	P(-1)
Gitterkonstanten:	$a = 9.3445(12) \text{ Å}$ $\alpha = 66.311(3)^\circ$ $b = 10.6424(14) \text{ Å}$ $\beta = 75.032(3)^\circ$ $c = 11.6428(16) \text{ Å}$ $\gamma = 87.456(3)^\circ$
Volumen:	1022.0(2) Å <sup>3</sup>
Z:	2
Dichte (berechnet):	1.295 Mg/m <sup>3</sup>
Absorptionskoeffizient:	0.085 mm <sup>-1</sup>
F(000):	420
Kristallgröße:	0.35 x 0.30 x 0.08 mm <sup>3</sup>
$\theta$ -Bereich für die Datensammlung:	1.98 to 30.49°
Limitierende Indizes:	-13 ≤ h ≤ 13, -15 ≤ k ≤ 15, -16 ≤ l ≤ 16
Zahl der Reflexe:	11941
Unabhängige Reflexe:	6093 [R(int) = 0.0458]
Vollständigkeit bis $\theta = 30.00^\circ$ :	98.1%
Absorptionskorrektur:	None
Verfeinerungsmethode:	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Daten/Einschränkungen/Parameter:	6093 / 46 / 312
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup> :	1.053
Final R indices [ $I > 2\sigma(I)$ ]:	R1 = 0.0460, wR2 = 0.1231
R indices (alle Daten):	R1 = 0.0631, wR2 = 0.1330
Größte Differenzpeaks:	0.442 and -0.237 e.Å <sup>-3</sup>

**Tabelle 7-13:** Bindungslängen [ $\text{\AA}$ ]<sup>a,b</sup>

O(1)-C(2)	1.2384(12)	C(9)-C(9A)	1.3939(14)
N(1)-C(2)	1.3585(13)	N(10)-C(11)	1.3471(12)
N(1)-C(9A)	1.4246(12)	N(10)-C(15)	1.3501(12)
N(2)-C(15)	1.3454(13)	C(11)-C(12)	1.3947(14)
C(2)-C(3)	1.5042(14)	C(12)-C(13)	1.3929(13)
N(3)-C(22)	1.1501(14)	C(13)-C(14)	1.4045(14)
C(3)-C(4)	1.5392(16)	C(13)-C(16)	1.4875(14)
C(4)-C(5)	1.5308(16)	C(14)-C(15)	1.4256(14)
C(5)-C(5A)	1.5034(14)	C(14)-C(22)	1.4302(13)
C(5A)-C(6)	1.3872(13)	C(16)-C(17)	1.3971(15)
C(5A)-C(9A)	1.4042(15)	C(16)-C(21)	1.3987(15)
C(6)-C(7)	1.3985(14)	C(17)-C(18)	1.3900(15)
C(7)-C(8)	1.3975(14)	C(18)-C(19)	1.3856(17)
C(7)-C(11)	1.4798(13)	C(19)-C(20)	1.3810(19)
C(8)-C(9)	1.3901(14)	C(20)-C(21)	1.3890(16)

<sup>a</sup> Die kristallographische Nummerierung entspricht nicht der IUPAC-Nomenklatur.

<sup>b</sup> Die in Klammern angegebenen Zahlen entsprechen der auf die letzte Nachkommastelle bezogenen Standardabweichung.

**Tabelle 7-14:** Bindungswinkel [ $^{\circ}$ ]<sup>a,b</sup>

C(2)-N(1)-C(9A)	123.97(9)	N(10)-C(11)-C(7)	117.30(8)
O(1)-C(2)-N(1)	121.36(9)	C(12)-C(11)-C(7)	119.24(9)
O(1)-C(2)-C(3)	122.03(9)	C(13)-C(12)-C(11)	120.03(9)
N(1)-C(2)-C(3)	116.61(9)	C(12)-C(13)-C(14)	116.86(9)
C(2)-C(3)-C(4)	112.40(9)	C(12)-C(13)-C(16)	120.15(9)
C(5)-C(4)-C(3)	112.82(9)	C(14)-C(13)-C(16)	122.97(9)
C(5A)-C(5)-C(4)	112.56(9)	C(13)-C(14)-C(15)	120.13(9)
C(6)-C(5A)-C(9A)	118.29(9)	C(13)-C(14)-C(22)	122.54(9)
C(6)-C(5A)-C(5)	121.73(9)	C(15)-C(14)-C(22)	117.31(9)
C(9A)-C(5A)-C(5)	119.98(9)	N(2)-C(15)-N(10)	117.09(9)

C(5A)-C(6)-C(7)	122.01(9)	N(2)-C(15)-C(14)	121.42(9)
C(8)-C(7)-C(6)	118.77(9)	N(10)-C(15)-C(14)	121.45(9)
C(8)-C(7)-C(11)	122.32(9)	C(17)-C(16)-C(21)	118.61(10)
C(6)-C(7)-C(11)	118.90(9)	C(17)-C(16)-C(13)	120.22(9)
C(9)-C(8)-C(7)	120.12(9)	C(21)-C(16)-C(13)	121.13(10)
C(8)-C(9)-C(9A)	120.30(9)	C(18)-C(17)-C(16)	120.32(10)
C(9)-C(9A)-C(5A)	120.45(9)	C(19)-C(18)-C(17)	120.43(11)
C(9)-C(9A)-N(1)	119.74(9)	C(20)-C(19)-C(18)	119.74(11)
C(5A)-C(9A)-N(1)	119.75(9)	C(19)-C(20)-C(21)	120.29(11)
C(11)-N(10)-C(15)	118.00(8)	C(20)-C(21)-C(16)	120.58(11)
N(10)-C(11)-C(12)	123.42(9)	N(3)-C(22)-C(14)	176.39(12)

<sup>a</sup> Die kristallographische Nummerierung entspricht nicht der IUPAC-Nomenklatur.

<sup>b</sup> Die in Klammern angegebenen Zahlen entsprechen der auf die letzte Nachkommastelle bezogenen Standardabweichung.

**Tabelle 7-15:** Torsionswinkel [°]<sup>a,b</sup>

C(9A)-N(1)-C(2)-O(1)	-174.37(10)	N(10)-C(11)-C(12)-C(13)	-3.84(17)
C(9A)-N(1)-C(2)-C(3)	5.97(15)	C(7)-C(11)-C(12)-C(13)	174.01(10)
O(1)-C(2)-C(3)-C(4)	104.25(12)	C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	2.83(15)
N(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-76.09(12)	C(11)-C(12)-C(13)-C(16)	-175.61(10)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	41.81(12)	C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	0.06(15)
C(3)-C(4)-C(5)-C(5A)	43.68(13)	C(16)-C(13)-C(14)-C(15)	178.45(9)
C(4)-C(5)-C(5A)-C(6)	110.09(11)	C(12)-C(13)-C(14)-C(22)	-178.23(10)
C(4)-C(5)-C(5A)-C(9A)	-69.27(13)	C(16)-C(13)-C(14)-C(22)	0.16(16)
C(9A)-C(5A)-C(6)-C(7)	-2.40(15)	C(11)-N(10)-C(15)-N(2)	179.06(9)
C(5)-C(5A)-C(6)-C(7)	178.23(10)	C(11)-N(10)-C(15)-C(14)	1.49(14)
C(5A)-C(6)-C(7)-C(8)	0.94(16)	C(13)-C(14)-C(15)-N(2)	-179.77(10)
C(5A)-C(6)-C(7)-C(11)	179.65(9)	C(22)-C(14)-C(15)-N(2)	-1.39(15)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	1.41(15)	C(13)-C(14)-C(15)-N(10)	-2.31(15)
C(11)-C(7)-C(8)-C(9)	-177.26(9)	C(22)-C(14)-C(15)-N(10)	176.08(9)
C(7)-C(8)-C(9)-C(9A)	-2.23(15)	C(12)-C(13)-C(16)-C(17)	-39.87(15)
C(8)-C(9)-C(9A)-C(5A)	0.72(15)	C(14)-C(13)-C(16)-C(17)	141.79(11)

C(8)-C(9)-C(9A)-N(1)	-176.37(9)	C(12)-C(13)-C(16)-C(21)	137.91(11)
C(6)-C(5A)-C(9A)-C(9)	1.56(15)	C(14)-C(13)-C(16)-C(21)	-40.42(15)
C(5)-C(5A)-C(9A)-C(9)	-179.06(9)	C(21)-C(16)-C(17)-C(18)	1.55(16)
C(6)-C(5A)-C(9A)-N(1)	178.65(9)	C(13)-C(16)-C(17)-C(18)	179.39(10)
C(5)-C(5A)-C(9A)-N(1)	-1.97(15)	C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	-0.21(18)
C(2)-N(1)-C(9A)-C(9)	-133.85(11)	C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	-0.96(19)
C(2)-N(1)-C(9A)-C(5A)	49.04(14)	C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	0.76(19)
C(15)-N(10)-C(11)-C(12)	1.56(15)	C(19)-C(20)-C(21)-C(16)	0.62(18)
C(15)-N(10)-C(11)-C(7)	-176.32(9)	C(17)-C(16)-C(21)-C(20)	-1.76(17)
C(8)-C(7)-C(11)-N(10)	-46.16(14)	C(13)-C(16)-C(21)-C(20)	-179.58(10)
C(6)-C(7)-C(11)-N(10)	135.17(10)	C(13)-C(14)-C(22)-N(3)	148.5(18)
C(8)-C(7)-C(11)-C(12)	135.86(11)	C(15)-C(14)-C(22)-N(3)	-29.8(19)
C(6)-C(7)-C(11)-C(12)	-42.81(14)		

<sup>a</sup> Die kristallographische Nummerierung entspricht nicht der IUPAC-Nomenklatur.

<sup>b</sup> Die in Klammern angegebenen Zahlen entsprechen der auf die letzte Nachkommastelle bezogenen Standardabweichung.

**Tabelle 7-16:** Wasserstoffbrückenbindungen: Bindungslängen [Å] und Winkel [°]<sup>a,b</sup>

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(1)-H(01)...N(10)#1	0.934(17)	2.116(17)	3.0478(13)	175.7(14)
N(2)-H(02)...O(1)#1	0.912(15)	1.991(16)	2.8824(12)	165.3(13)
N(2)-H(03)...O(1)#2	0.897(14)	2.380(14)	3.0589(12)	132.6(11)

Symmetrietransformationen für die Generierung äquivalenter Atome:

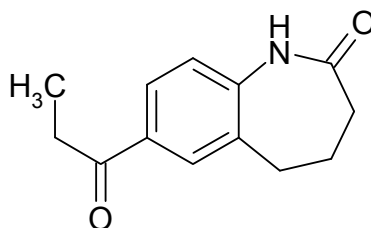
#1 -x+1,-y+1,-z

#2 x-1,y-1,z+1

<sup>a</sup> Die kristallographische Nummerierung entspricht nicht der IUPAC-Nomenklatur.

<sup>b</sup> Die in Klammern angegebenen Zahlen entsprechen der auf die letzte Nachkommastelle bezogenen Standardabweichung.

7-Propionyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (36)

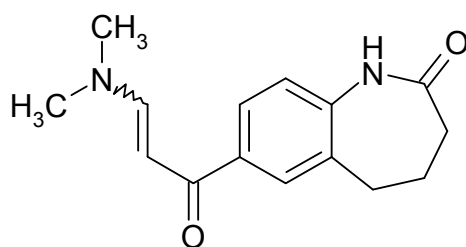


Zu einer Mischung aus 4.79 g (29.7 mmol) 1,3,4,5-Tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (**16**), 100 ml Schwefelkohlenstoff und 22.49 g (168.7 mmol) wasserfreiem Aluminiumchlorid werden bei Raumtemperatur unter Rühren 6.9 ml (80 mmol) Propionylchlorid zugetropft. Anschließend wird das Reaktionsgemisch für 3.5 h bei 60 °C gerührt. Der Schwefelkohlenstoff wird am Rotationsverdampfer im Vakuum entfernt und der rotbraune, harzige Rückstand zu 100 g eines Eis-/Wasser-Gemisches gegeben (Vorsicht: Wärmeentwicklung!). Der grün-braune Niederschlag wird in insgesamt 150 ml Dichlormethan aufgenommen. Nach dreimaligem Waschen mit jeweils 100 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung und einmaligem Waschen mit 100 ml Wasser wird die organische Phase am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach Umkristallisation des Rückstands aus Ethylacetat erhält man 3.7 g (57%) grünliche Kristalle.

Schmp.: 141 °C; IR (KBr): 3204 cm<sup>-1</sup> (NH), 3089 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2967 cm<sup>-1</sup>, 2940 cm<sup>-1</sup>, 2909 cm<sup>-1</sup> und 2865 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1691 cm<sup>-1</sup> (C=O), 1674 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.08 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub>), 2.10 - 2.22 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.74 - 2.78 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.01 (q, 2 H, *J* = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.06 (d, 1 H, *J* = 8.2 Hz, ArH), 7.84 (dd, 1 H, *J* = 8.2/2.1 Hz, ArH), 7.87 (d, 1 H, *J* = 1.9 Hz, ArH), 9.83 (s, 1 H, NH); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 8.2

(CH<sub>3</sub>); 27.7, 30.0, 31.0, 33.2 (CH<sub>2</sub>); 121.1, 127.2, 129.6 (tert. C); 132.6, 133.3, 143.4, 173.2, 199.3 (quart. C); C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> [217.26]; ber. C 71.87, H 6.96, N 6.45; gef. C 71.82, H 7.14, N 6.59; HPLC: t<sub>s</sub>: 2.77 min; Reinheit: 99.7%/99.6% [ACN:H<sub>2</sub>O (25:75); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm; t<sub>m</sub>(DMSO): 1.04 min; 100%-Methode].

7-[3-(Dimethylamino)-2-propenoyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (38)



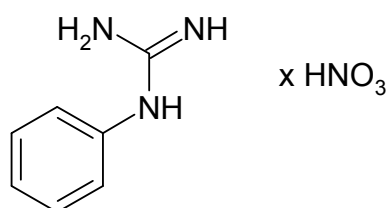
406 mg (2 mmol) 7-Acetyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on (**15**) und 4 ml (30 mmol) DMF-DMA werden bei 110-115 °C für 13 h gerührt. Nach dem Abkühlen der Suspension werden 3 ml Diethylether hinzugegeben, um die Niederschlagsbildung zu vervollständigen. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit wenig Diethylether gewaschen. Nach Umkristallisation aus Ethylacetat erhält man 305 mg (59%) hellgelbe Kristalle.

Schmp.: 223 °C; IR (KBr): 3176 cm<sup>-1</sup> (NH), 3058 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2935 cm<sup>-1</sup>, 2862 cm<sup>-1</sup> und 2803 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1680 cm<sup>-1</sup> (C=O), 1640 cm<sup>-1</sup> (C=O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.11 - 2.19 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.72 - 2.76 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.91 und 3.14 (s (breit), 3 H, CH<sub>3</sub> und s (breit), 3 H, CH<sub>3</sub>; keine Basislinientrennung), 5.83 (d, 1 H, J = 12.3 Hz, C=CH-), 6.99 (d, 1 H, J = 8.2 Hz, ArH), 7.69 (d, 1 H, J =



12.3 Hz, C=CH-), 7.76 (dd, 1 H,  $J = 8.1/2.0$  Hz, ArH), 7.80 (d, 1 H,  $J = 1.8$  Hz, ArH), 9.67 (s, 1 H, NH);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , 100.6 MHz):  $\delta$  (ppm) = 37.1, 44.4 ( $\text{CH}_3$ ); 27.8, 30.0, 33.1 ( $\text{CH}_2$ ); 90.7, 120.8, 126.3, 128.9, 153.9 (tert. C); 132.9, 136.3, 141.3, 173.2, 184.8 (quart. C);  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$  [258.32]; ber. C 69.74, H 7.02, N 10.84; gef. C 69.34, H 7.06, N 10.68; HPLC:  $t_s$ : 4.19 min; Reinheit: 100.0%/96.2% [ACN:H<sub>2</sub>O (20:80); 15 min; Flussrate: 1.000 ml/min; 254/280 nm;  $t_m(\text{DMSO})$ : 1.04 min; 100%-Methode].

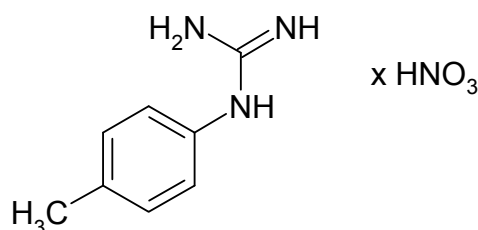
### N-Phenylguanidiniumnitrat (65a)



Durchführung nach AAV 12 (Methode A) mit 3.6 ml (40 mmol) Anilin (**35b**). Reaktionsdauer: 17 h. Nach Umkristallisation aus 2-Propanol erhält man 4.4 g (56%) hellviolettfarbene Kristalle.

Schmp.: 114-119 °C; IR (KBr): 3391  $\text{cm}^{-1}$  und 3198  $\text{cm}^{-1}$  (NH (breit)), 3034  $\text{cm}^{-1}$  (CH aromatisch), 2897  $\text{cm}^{-1}$  und 2857  $\text{cm}^{-1}$  (CH aliphatisch), 1680  $\text{cm}^{-1}$  (C=N), 1385  $\text{cm}^{-1}$  (Nitrat);  $^1\text{H}$ -NMR ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 7.24 („dd“, 2 H,  $J = 8.4/1.1$  Hz, ArH), 7.30 („dt“, 1 H,  $J = 7.4/1.0$  Hz, ArH), 7.39 (s, 4 H, NH), 7.45 („dt“, 2 H,  $J = 7.6/1.9$  Hz, ArH), 9.66 (s, 1 H, NH);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , 100.6 MHz):  $\delta$  (ppm) = 124.5 (2C), 126.5, 129.7 (2C) (tert. C); 135.3, 155.7 (quart. C);  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$  [198.18]; ber. C 42.42, H 5.09, N 28.27; gef. C 42.28, H 5.11, N 28.17.

*N*-(4-Methylphenyl)guanidiniumnitrat (**65b**)

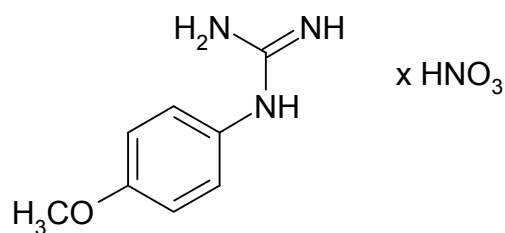


Durchführung nach AAV 12 (Methode A) mit 4.3 g (40 mmol) *p*-Toluidin (**35c**). Reaktionsdauer: 14 h. Nach Umkristallisation aus 2-Propanol erhält man 4.3 g (51%) beige-braune Kristalle.

Schmp.: 136-137 °C; IR (KBr): 3486 cm<sup>-1</sup>, 3423 cm<sup>-1</sup>, 3344 cm<sup>-1</sup> und 3239 cm<sup>-1</sup> (NH (breit)), 1672 cm<sup>-1</sup> (C=N), 1342 cm<sup>-1</sup> (Nitrat); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.32 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 7.11 - 7.14 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.25 - 7.27 (m, 6 H, NH und ArH), 9.47 (s, 1 H, NH); C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [212.21]; ber. C 45.28, H 5.70, N 26.40; gef. C 45.50, H 5.73, N 26.50.

Durchführung nach AAV 12 (Methode B) mit 1.1 g (10 mmol) *p*-Toluidin (**35c**). Reaktionsdauer: 15 min. Nach zweifacher Umkristallisation aus 2-Propanol erhält man 642 mg (30%) beige-braune Kristalle. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den unter Methode A gemachten Angaben überein.

*N*-(4-Methoxyphenyl)guanidiniumnitrat (**65c**)

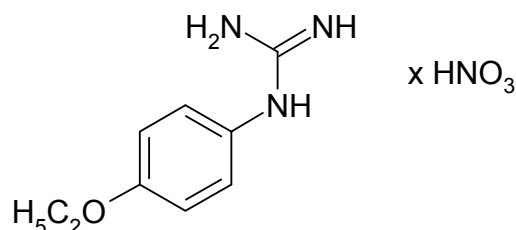


Durchführung nach AAV 12 (Methode A) mit 4.9 g (40 mmol) *p*-Anisidin (**35d**). Reaktionsdauer: 16 h. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 6.1 g (67%) violettfarbene Kristalle. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den unter Methode B gemachten Angaben überein.

Durchführung nach AAV 12 (Methode B) mit 1.2 g (10 mmol) *p*-Anisidin (**35d**). Reaktionsdauer: 15 min. Nach Umkristallisation aus 1-Butanol erhält man 0.8 g (35%) violettfarbene Kristalle.

Schmp.: 213 °C (unter Zersetzung); IR (KBr): 3426 cm<sup>-1</sup>, 3332 cm<sup>-1</sup>, 3242 cm<sup>-1</sup> und 3186 cm<sup>-1</sup> (NH (breit)), 1667 cm<sup>-1</sup> (C=N), 1370 cm<sup>-1</sup> (Nitrat); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 3.77 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 6.99 - 7.02 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.17 - 7.22 (m, 6 H, NH und ArH), 9.39 (s, 1 H, NH); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 55.4 (OCH<sub>3</sub>); 114.9 (2C), 127.2 (2C) (tert. C); 127.4, 156.2, 158.2 (quart. C); C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [228.21]; ber. C 42.10, H 5.30, N 24.55; gef. C 42.64, H 5.35, N 24.18.

*N*-(4-Ethoxyphenyl)guanidiniumnitrat (**65d**)

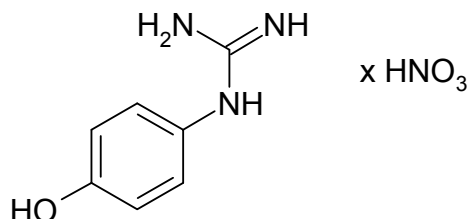


Durchführung nach AAV 12 (Methode A) mit 5.2 ml (40 mmol) *p*-Phenetidin (**35e**). Reaktionsdauer: 16 h. Nach Umkristallisation aus 2-Propanol erhält man 7.2 g (74%) beigefarbene Kristalle. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den unter Methode B gemachten Angaben überein.

Durchführung nach AAV 12 (Methode B) mit 1.3 ml (10 mmol) *p*-Phenetidin (**35e**). Reaktionsdauer: 45 min. Nach Umkristallisation aus 2-Propanol erhält man 1.9 g (79%) braune Kristalle.

Schmp.: 167 °C; IR (KBr): 3401 cm<sup>-1</sup> und 3168 cm<sup>-1</sup> (NH (breit)), 2996 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1681 cm<sup>-1</sup> (C=N), 1386 cm<sup>-1</sup> (Nitrat); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 1.33 (t, 3 H, *J* = 7.0 Hz, CH<sub>3</sub>), 4.03 (q, 2 H, *J* = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.96 - 7.00 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.14 - 7.17 (m, 6 H, NH und ArH), 9.35 (s, 1 H, NH); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 14.6 (CH<sub>3</sub>); 63.3 (CH<sub>2</sub>); 115.3 (2C), 127.2 (2C) (tert. C); 127.3, 156.2, 157.4 (quart. C); C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [242.23]; ber. C 44.63, H 5.83, N 23.13; gef. C 44.60, H 5.84, N 23.38.

N-(4-Hydroxyphenyl)guanidiniumnitrat (65e)

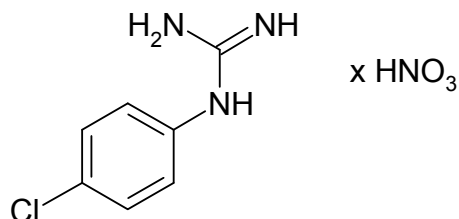


Durchführung nach AAV 12 (Methode A) mit 4.4 g (40 mmol) 4-Aminophenol (**35f**). Reaktionsdauer: 14 h. Nach Umkristallisation aus 2-Propanol erhält man 3.3 g (39%) rosafarbene Kristalle. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den unter Methode B gemachten Angaben überein.

Durchführung nach AAV 12 (Methode B) mit 1.1 g (10 mmol) 4-Aminophenol (**35f**). Reaktionsdauer: 45 min. Nach Umkristallisation aus 2-Propanol erhält man 966 mg (45%) violettfarbene Kristalle.

Schmp.: 201 °C; IR (KBr): 3412 cm<sup>-1</sup>, 3269 cm<sup>-1</sup> und 3184 cm<sup>-1</sup> (NH (breit)), 1674 cm<sup>-1</sup> (C=N), 1384 cm<sup>-1</sup> (Nitrat); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 6.79 - 6.83 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.03 - 7.07 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.12 (s, 4 H, NH), 9.23 (s, 1 H, OH), 9.68 (s, 1 H, NH); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 116.4 (2C), 127.5 (2C) (tert. C); 125.6, 156.3, 156.6 (quart. C); C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [214.18]; ber. C 39.25, H 4.71, N 26.16; gef. C 39.06, H 4.76, N 26.01.

N-(4-Chlorphenyl)guanidiniumnitrat (**65f**)

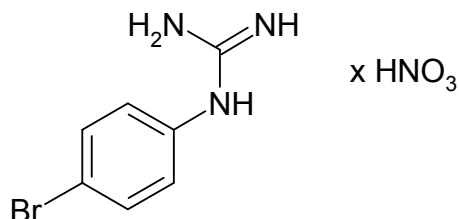


Durchführung nach AAV 12 (Methode A) mit 5.1 g (40 mmol) 4-Chloranilin (**35g**). Reaktionsdauer: 14 h. Nach Umkristallisation aus 2-Propanol erhält man 5.9 g (63%) violettfarbene Kristalle.

Schmp.: 164 °C (unter Zersetzung) (Lit.<sup>154</sup>: 163 °C); IR (KBr): 3388 cm<sup>-1</sup> und 3190 cm<sup>-1</sup> (NH (breit)), 3005 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 1679 cm<sup>-1</sup> (C=N), 1388 cm<sup>-1</sup> (Nitrat); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 7.25 - 7.29 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.44 (s, 4 H, NH), 7.48 - 7.52 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 9.66 (s, 1 H, NH); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 126.6 (2C), 129.6 (2C) (tert. C); 130.8, 134.4, 155.8 (quart. C); C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [232.62]; ber. C 36.14, H 3.90, N 24.08; gef. C 35.97, H 3.85, N 23.81.

Durchführung nach AAV 12 (Methode B) mit 1.3 g (10 mmol) 4-Chloranilin (**35g**). Reaktionsdauer: 15 min. Nach Umkristallisation aus 2-Propanol erhält man 0.8 g (34%) violettfarbene Kristalle. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den unter Methode A gemachten Angaben überein.

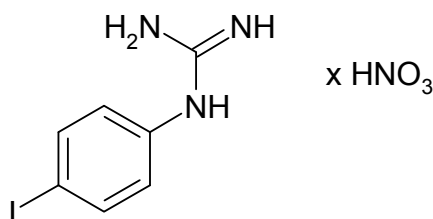
*N*-(4-Bromphenyl)guanidiniumnitrat (**65g**)



Durchführung nach AAV 12 (Methode A) mit 6.9 g (40 mmol) 4-Bromanilin (**35h**). Reaktionsdauer: 18 h. Nach Umkristallisation aus 2-Propanol erhält man 5.8 g (52%) beigefarbene Kristalle.

Schmp.: 185 °C; IR (KBr): 3445 cm<sup>-1</sup>, 3399 cm<sup>-1</sup> und 3150 cm<sup>-1</sup> (NH (breit)), 1686 cm<sup>-1</sup> (C=N), 1349 cm<sup>-1</sup> (Nitrat); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 7.19 - 7.23 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.44 (s, 4 H, NH), 7.61 - 7.64 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 9.64 (s, 1 H, NH); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 126.8 (2C), 132.5 (2C) (tert. C); 119.0, 134.8, 155.7 (quart. C); C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [277.08]; ber. C 30.34, H 3.27, N 20.22; gef. C 30.60, H 3.32, N 19.91.

*N*-(4-Iodphenyl)guanidiniumnitrat (**65h**)



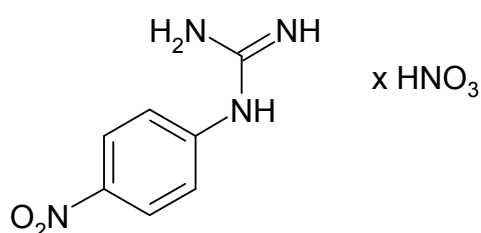
Durchführung nach AAV 12 (Methode A) mit 8.8 g (40 mmol) 4-Iodanilin (**35i**). Reaktionsdauer: 14 h. Nach Umkristallisation aus 2-Propanol

erhält man 7.3 g (56%) violettfarbene Kristalle. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den unter Methode B gemachten Angaben überein.

Durchführung nach AAV 12 (Methode B) mit 2.2 g (10 mmol) 4-Iodanilin (**35i**). Reaktionsdauer: 15 min. Nach zweifacher Umkristallisation aus 2-Propanol erhält man 1.4 g (43%) violettfarbene Kristalle.

Schmp.: 189 °C (unter Zersetzung); IR (KBr): 3437  $\text{cm}^{-1}$ , 3348  $\text{cm}^{-1}$  und 3233  $\text{cm}^{-1}$  (NH (breit)), 1686  $\text{cm}^{-1}$  (C=N), 1384  $\text{cm}^{-1}$  (Nitrat);  $^1\text{H}$ -NMR ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 7.04 - 7.08 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.44 (s, 4 H, NH), 7.76 - 7.80 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 9.64 (s, 1 H, NH);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , 100.6 MHz):  $\delta$  (ppm) = 126.7 (2C), 138.3 (2C) (tert. C); 91.5, 135.3, 155.6 (quart. C);  $\text{C}_7\text{H}_9\text{IN}_4\text{O}_3$  [324.08]; ber. C 25.94, H 2.80, N 17.29; gef. C 26.05, H 2.91, N 16.94.

#### N-(4-Nitrophenyl)guanidiniumnitrat (**65i**)

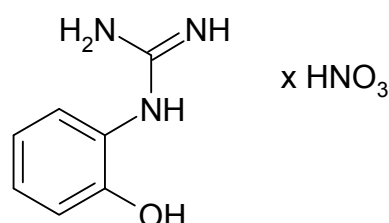


Durchführung nach AAV 12 (Methode B) mit 1.4 g (10 mmol) 4-Nitroanilin (**35j**). Reaktionsdauer: 1 h 30 min. Nach Umkristallisation aus 2-Propanol erhält man 462 mg (19%) rotbraune Kristalle.



Schmp.: 204-205 °C; IR (KBr): 3406 cm<sup>-1</sup>, 3313 cm<sup>-1</sup> und 3196 cm<sup>-1</sup> (NH (breit)), 1680 cm<sup>-1</sup> (C=N), 1345 cm<sup>-1</sup> (Nitrat); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 7.44 - 7.48 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 7.85 (s, 4 H, NH), 8.26 - 8.30 (m, Teil eines AA'XX'-Systems, 2 H, ArH), 10.18 (s, 1 H, NH); C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [243.18]; ber. C 34.57, H 3.73, N 28.80; gef. C 34.70, H 3.81, N 28.68.

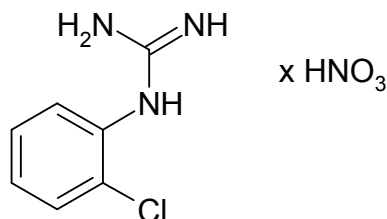
N-(2-Hydroxyphenyl)guanidiniumnitrat (65j)



Durchführung nach AAV 12 (Methode A) mit 4.4 g (40 mmol) 2-Aminophenol (**35k**). Reaktionsdauer: 18 h. Nach dreifacher Umkristallisation aus 2-Propanol erhält man 585 mg (7%) rote Kristalle.

Schmp.: 164 °C; IR (KBr): 3466 cm<sup>-1</sup> (NH), 3373 cm<sup>-1</sup> und 3156 cm<sup>-1</sup> (NH (breit)), 1673 cm<sup>-1</sup> (C=N), 1384 cm<sup>-1</sup> (Nitrat); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 6.86 („dt“, 1 H, *J* = 7.8/1.3 Hz, ArH), 6.97 (dd, 1 H, *J* = 8.1/1.3 Hz, ArH), 7.14 - 7.20 (m, 6 H, NH und ArH), 9.01 (s, 1 H, OH), 10.09 (s, 1 H, NH); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 116.6, 119.6, 127.6, 128.7 (tert. C); 121.7, 152.4, 156.3 (quart. C); C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [214.18]; ber. C 39.25, H 4.71, N 26.16; gef. C 39.53, H 4.69, N 25.93.

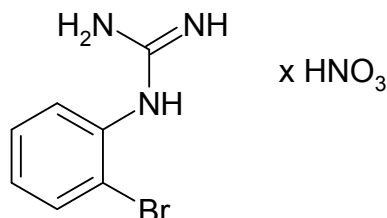
*N*-(2-Chlorphenyl)guanidiniumnitrat (**65k**)



Durchführung nach AAV 12 (Methode B) mit 1.3 g (10 mmol) 2-Chloranilin (**35l**). Reaktionsdauer: 60 min. Nach zweifacher Umkristallisation aus 2-Propanol erhält man 422 mg (18%) violettfarbene Kristalle.

Schmp.: 151-152 °C (Lit.<sup>154</sup>: 193 °C); IR (KBr): 3422 cm<sup>-1</sup> (NH), 3339 cm<sup>-1</sup> und 3180 cm<sup>-1</sup> (NH (breit)), 1671 cm<sup>-1</sup> (C=N), 1385 cm<sup>-1</sup> (Nitrat); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 7.32 - 7.45 (m, 7 H, NH und ArH), 7.60 - 7.64 (m, 1 H, ArH), 9.47 (s, 1 H, NH); C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [232.62]; ber. C 36.14, H 3.90, N 24.08; gef. C 36.26, H 3.90, N 24.10.

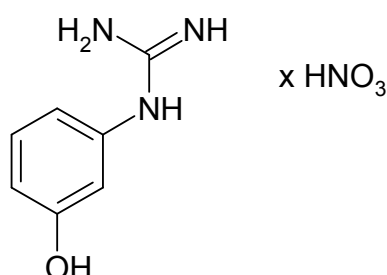
*N*-(2-Bromphenyl)guanidiniumnitrat (**65l**)



Durchführung nach AAV 12 (Methode B) mit 1.7 g (10 mmol) 2-Bromanilin (**35m**). Reaktionsdauer: 15 min. Nach Umkristallisation aus 1-Butanol erhält man 567 mg (20%) violettfarbene Kristalle.

Schmp.: 148-150 °C (unter Zersetzung); IR (KBr): 3493 cm<sup>-1</sup> (NH), 3262 cm<sup>-1</sup> und 3176 cm<sup>-1</sup> (NH (breit)), 1695 cm<sup>-1</sup> (C=N), 1386 cm<sup>-1</sup> (Nitrat); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 7.33 - 7.37 (m, 5 H, NH und ArH), 7.43 - 7.51 (m, 2 H, ArH), 7.78 (dd, 1 H, *J* = 8.1/1.3 Hz, ArH), 9.50 (s, 1 H, NH); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 128.7, 129.4, 129.5, 133.0 (tert. C); 121.9, 156.0 (quart. C; ein C nicht detektiert bei 288 Scans; liegt vermutlich mit unter dem Signal bei 133.0 ppm, da es im Vergleich zum DEPT-Spektrum zu einer Signalvergrößerung gekommen ist); C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [277.08]; ber. C 30.34, H 3.24, N 20.22; gef. C 30.18, H 3.33, N 19.92.

*N*-(3-Hydroxyphenyl)guanidiniumnitrat (**65m**)

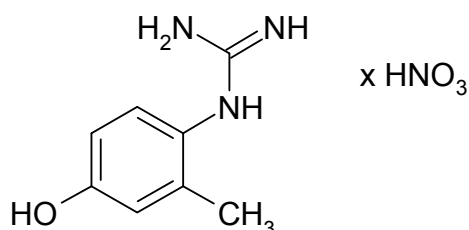


Durchführung nach AAV 12 (Methode A) mit 4.4 g (40 mmol) 3-Aminophenol (**35n**). Reaktionsdauer: 18 h. Nach Umkristallisation aus 2-Propanol erhält man 326 mg (4%) rotbraune Kristalle.

Schmp.: 132-133 °C; IR (KBr): 3445 cm<sup>-1</sup> (NH), 3328 cm<sup>-1</sup> und 3191 cm<sup>-1</sup> (NH (breit)), 1685 cm<sup>-1</sup> (C=N), 1385 cm<sup>-1</sup> (Nitrat); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 6.61 - 6.70 (m, 3 H, ArH), 7.22 („t“, 1 H, *J* = 8.1 Hz, ArH), 7.31 (s, 4 H, NH), 9.51 (s, 1 H, OH), 9.75 (s, 1 H, NH); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 111.2, 113.6, 114.7, 130.4 (tert. C);

136.2, 155.6, 158.3 (quart. C); C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [214.18]; ber. C 39.25, H 4.71, N 26.16; gef. C 39.30, H 4.91, N 25.71.

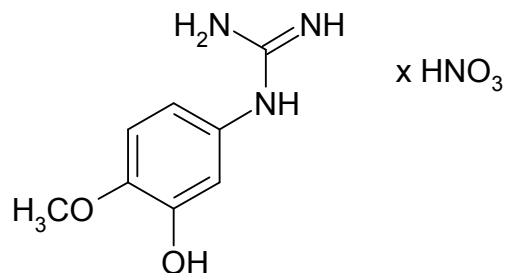
N-(4-Hydroxy-2-methylphenyl)guanidiniumnitrat (65n)



Durchführung nach AAV 12 (Methode A) mit 4.9 g (40 mmol) 4-Amino-3-methylphenol (**35o**). Reaktionsdauer: 12 h. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 1.6 g (18%) braune Kristalle.

Schmp.: 175 °C; IR (KBr): 3424 cm<sup>-1</sup> (NH), 3393 cm<sup>-1</sup>, 3346 cm<sup>-1</sup> und 3222 cm<sup>-1</sup> (NH (breit)), 3037 cm<sup>-1</sup> (CH aromatisch), 2927 cm<sup>-1</sup> (CH aliphatisch), 1675 cm<sup>-1</sup> (C=N), 1359 cm<sup>-1</sup> (Nitrat); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 2.10 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 6.65 (dd, 1 H, *J* = 8.3/2.5 Hz, ArH), 6.72 (d, 1 H, *J* = 2.5 Hz, ArH), 6.98 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.06 (s, 4 H, NH), 8.95 (s, 1 H, OH), 9.61 (s, 1 H, NH); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 17.3 (CH<sub>3</sub>); 113.8, 117.4, 129.3 (tert. C); 124.0, 136.9, 156.6, 157.2 (quart. C); C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [228.21]; ber. C 42.10, H 5.30, N 24.55; gef. C 42.22, H 5.40, N 24.30.

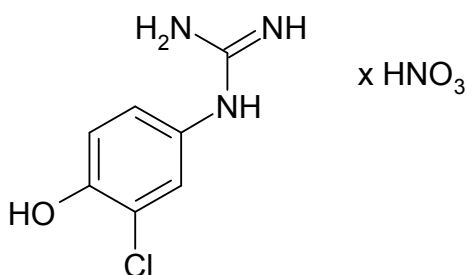
*N*-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)guanidiniumnitrat (**65o**)



Durchführung nach AAV 12 (Methode A) mit 5.6 g (40 mmol) 5-Amino-2-methoxyphenol (**35p**). Reaktionsdauer: 9 h. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 6.0 g (61%) braune Kristalle.

Schmp.: 197 °C; IR (KBr): 3438 cm<sup>-1</sup>, 3397 cm<sup>-1</sup>, 3338 cm<sup>-1</sup>, 3269 cm<sup>-1</sup> und 3209 cm<sup>-1</sup> (NH (breit)), 1668 cm<sup>-1</sup> (C=N), 1383 cm<sup>-1</sup> (Nitrat); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 400 MHz): δ (ppm) = 3.77 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 6.63 und 6.65 (dd, 1 H, *J* = 8.3/2.5 Hz, ArH und d, 1 H, *J* = 2.3 Hz, ArH; Überlagerung), 6.96 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.16 (s, 4 H, NH), 9.30 und 9.35 (s, 1 H, OH und s, 1 H, NH; Überlagerung); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 55.8 (OCH<sub>3</sub>); 112.7, 113.1, 116.2 (tert. C); 127.6, 146.8, 147.2, 156.1 (quart. C); C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [244.20]; ber. C 39.35, H 4.95, N 22.94; gef. C 39.66, H 5.15, N 22.58.

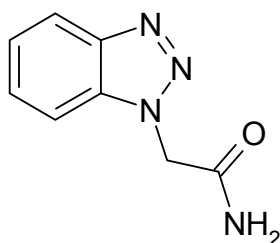
*N*-(4-Hydroxy-3-chlorophenyl)guanidiniumnitrat (**65p**)



Durchführung nach AAV 12 (Methode A) mit 4.3 g (30 mmol) 4-Amino-2-chlorphenol (**35q**). Reaktionsdauer: 12 h. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 3.4 g (46%) violettfarbene Kristalle.

Schmp.: 223 °C (unter Zersetzung); IR (KBr): 3424  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 3341  $\text{cm}^{-1}$ , 3262  $\text{cm}^{-1}$  und 3190  $\text{cm}^{-1}$  (NH (breit)), 1679  $\text{cm}^{-1}$  (C=N), 1384  $\text{cm}^{-1}$  (Nitrat);  $^1\text{H}$ -NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 7.00 (d, 1 H,  $J$  = 8.6 Hz, ArH), 7.04 (dd, 1 H,  $J$  = 8.6/2.3 Hz, ArH). 7.24 und 7.26 (s, 4 H, NH und d, 1 H,  $J$  = 2.3 Hz, ArH; Überlagerung), 9.33 (s, 1 H, OH), 10.44 (s, 1 H, NH);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 100.6 MHz):  $\delta$  (ppm) = 117.1, 126.2, 127.8 (tert. C); 119.9, 126.5, 152.4, 156.3 (quart. C);  $\text{C}_7\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}_4$  [248.62]; ber. C 33.82, H 3.65, N 22.53; gef. C 34.16, H 3.80, N 22.19.

### 2-(1*H*-1,2,3-Benzotriazol-1-yl)acetamid (**73**)



500 mg Natriumhydrid-Suspension in Mineralöl (60%)\* (Vorsicht! Natriumhydrid entzündet sich (sofort) bei Kontakt mit Wasser oder Feuchtigkeit) werden viermal mit jeweils 5-10 ml getrocknetem Petrolether gewaschen und anschließend mit Stickstoff getrocknet.

240 mg (10 mmol) des so vorbehandelten Natriumhydrids und 1.19 g (10 mmol) 1*H*-1,2,3-Benzotriazol (**76**) in 35 ml Toluol werden 30 min unter gelegentlichem leichtem Erwärmen gerührt. Nach abgeschlossener Gasentwicklung werden 1.38 g (10 mmol) 2-Bromacetamid (**77**) und 14

mg (0.051 mmol) 18-Krone-6 zugegeben und der Ansatz für 10 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Ansatz zu 80 ml Wasser gegeben und etwa 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser und wenig Toluol gewaschen. Nach Umkristallisation aus 2-Propanol erhält man 772 mg (44%) farbloses Pulver.

Schmp.: 164°C (Lit<sup>147</sup>: 163-164 °C)

\* Gefahrstoff! Siehe auch Anhang zu Kapitel 7.2

## Anhang zu Kapitel 7.2

Im Umgang mit den im Folgenden aufgeführten Chemikalien sind besondere Gefahren zu beachten. Darüber hinaus müssen jedoch auch alle anderen, im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Gefahrstoffe unter Beachtung der einschlägigen Gefahrenhinweise und Sicherheitsregeln gehandhabt werden.

Anilin und seine Derivate: T(+) (Sehr) Giftig, N Umweltgefährdend

R 45-23/24/25 bzw. 26/27/28-33-36-40-41-43-48/23/24/25-50/53-68:

Kann Krebs erzeugen – (Sehr) Giftig beim Einatmen, Verschlucken und bei Berührung mit der Haut – Gefahr kumulativer Wirkungen – Reizt die Augen – Verdacht auf krebserzeugende Wirkung – Gefahr ernster Augenschäden – Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich – Giftig: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen, Berührung mit der Haut und durch Verschlucken – Sehr giftig für Wasserorganismen, kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkung haben – Irreversibler Schaden möglich

S 1-26-27-36/37/39-45-46-61-63: Unter Verschluss aufbewahren – Bei Berührung mit den Augen gründlich mit Wasser abspülen – Beschmutzte, getränkte Kleidung sofort ausziehen – Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung, Schutzhandschuhe und Schutzbrille/ Gesichtsschutz tragen - Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt zuziehen (wenn möglich dieses Etikett zeigen) – Bei Verschlucken sofort ärztlichen Rat einholen und Verpackung oder Etikett vorzeigen - Freisetzung in die Umwelt vermeiden. Besondere Anweisung einholen/Sicherheitsdatenblatt zu Rate ziehen – Bei Unfall durch Einatmen: Verunfallten an die frische Luft bringen und ruhigstellen

Natriumazid: T Giftig, N Umweltschädlich

R 28-32-50/53 Sehr giftig beim Verschlucken – Entwickelt bei Berührung mit Säure sehr giftige Gase – Sehr giftig für Wasserorganismen, kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben

S 28-45-60-61 Bei Berührung mit der Haut sofort abwaschen mit viel Wasser- Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt zuziehen (wenn möglich dieses Etikett vorzeigen) – Dieser Stoff und sein Behälter sind als gefährlicher Abfall zu entsorgen – Freisetzung in die Umwelt vermeiden. Besondere Anweisungen einholen/Sicherheitsdatenblatt zu Rate ziehen

Natriumhydrid, 60% Dispersion in Mineralöl: F Leichtentzündlich, X Gesundheitsschädlich

R 15-36 Reagiert mit Wasser unter Bildung hochentzündlicher Gase – Reizt die Augen

S 24/25-26-43.11-7/8 Berührung mit den Augen und der Haut vermeiden - Bei Berührung mit den Augen sofort gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren – Zum Löschen Sand verwenden – Kein Wasser verwenden - Behälter trocken und dicht geschlossen halten



Phenylhydrazin: T Giftig, N Umweltgefährdend

R 45-23/24/25-36/38-43-48/23/24/25-50-68: Kann Krebs erzeugen – Giftig beim Einatmen, Verschlucken und bei Berührung mit der Haut – Reizt die Augen und die Haut – Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich – Giftig: Gefahr ernsthafter Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen, Berührung mit der Haut und durch Verschlucken – Sehr giftig für Wasserorganismen – Irreversibler Schaden möglich

S 53-45-61: Exposition vermeiden – Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt zuziehen (wenn möglich dieses Etikett vorzeigen) – Freisetzung in die Umwelt vermeiden. Besondere Anweisung einholen/Sicherheitsdatenblatt zu Rate ziehen

Schwefelkohlenstoff: F Leichtentzündlich, T Giftig

R 11-36/38-48/23-62-63 Leichtentzündlich – Reizt die Augen und die Haut – Giftig: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen – Kann möglicherweise die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen – Kann das Kind im Mutterleib möglicherweise schädigen

S 16-33-36/37-45 Von Zündquellen fernhalten – Nicht rauchen – Maßnahmen gegen elektrostatische Aufladung treffen – Bei der Arbeit geeignete Schutzhandschuhe und Schutzkleidung tragen – Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt zuziehen (wenn möglich dieses Etikett vorzeigen)

## 7.3 Biologische Daten

### 7.3.1 Proteinkinase-Assays (ProQinase)

Die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen wurden auf ihre Proteinkinase-inhibitorische Aktivität geprüft. Die Testungen erfolgten durch die Firma ProQinase/KTB Tumorforschungs GmbH (Freiburg).

In einem ersten Screening wurde für alle Testsubstanzen ein Inhibitionsprofil an 16 bis 24 verschiedenen Kinasen erstellt. Hierzu wurden die Restaktivitäten der Kinasen bei einer Inhibitorkonzentration von 10  $\mu$ M bestimmt. Wurde an mindestens einer der überprüften Kinasen eine Hemmung von  $\geq 40\%$  (Restaktivität  $\leq 60\%$ ) ermittelt, erfolgten anschließend  $IC_{50}$ -Wert-Bestimmungen für diese Verbindungen. Die Kinaseaktivitäten wurden anhand der Phosphorylierungsaktivitäten an den entsprechenden Substraten bestimmt. Gemessen wurde die Einlagerung von radioaktiv markiertem Phosphat in die Substrate.

Die getesteten Proteinkinasen gehören sowohl der Familie der Serin-/Threonin- als auch der Tyrosinkinasen an. Sie spielen eine zentrale Rolle bei Signaltransduktionsprozessen in der Tumorgenese, wie der Angiogenese, der Zellproliferation, der Metastasierung und dem Überleben (Survival) der Zelle. Eine Auflistung der von ProQinase eingesetzten Enzyme sowie Informationen bezüglich Kinase-Familie, der Bedeutung des Namens und der Synonyme ist in Tabelle 7-1 wiedergegeben.

Die für die Testungen herangezogenen Proteinkinasen wurden in Sf9 Insektenzellen als rekombinante GST-fusion Proteine oder His-tagged Proteine mit Hilfe des Baculovirus-Expressionssystems exprimiert. Die

Isolierung und Reinigung erfolgte durch Affinitätschromatographie an GSH-Agarose (Sigma) oder Ni-NTH-Agarose (Qiagen). Identität und Reinheit wurden mittels SDS-Page/Silberanfärbung und Western Blot-Analysen mit spezifischen Antikörpern überprüft.

Sowohl die Bestimmungen der Restaktivitäten zur Erstellung der Inhibitionsprofile als auch die IC<sub>50</sub>-Wert-Bestimmungen erfolgen anhand des PanQinase<sup>®</sup> Activity Assays. Alle Kinase-Assays wurden in 96-well FlashPlate<sup>™</sup> der Firma Perkin/Elmer/NEN (Boston, MA, USA) durchgeführt. Der Assay für jedes Enzym enthält 60 mM HEPES-NaOH (pH 7.5), 3 mM MgCl<sub>2</sub>, 3 µM Na-ortho-Vanadat, 1.2 mM DTT, 50 µg/ml PEG<sub>20000</sub>, 1 µM [γ-<sup>33</sup>P]-ATP (ca. 5 x 10<sup>5</sup> cpm per well). Das Reaktionsgemisch mit einem Endvolumen von 50 µl wurde in vier Schritten in der angegebenen Reihenfolge pipettiert: 20 µl Standardpuffer, 5 µl ATP-Lösung (in Wasser), 5 µl Probelösung (Probe = Inhibitor; in 10% DMSO) und 20 µl einer Mischung aus 10 µl Substrat- und 10 µl Enzymlösung. Für jede Kinase wurden verschiedene Substrate in unterschiedlichen Konzentrationen eingesetzt: 125 ng/50 µl Poly(Glu, Tyr)<sub>4:1</sub> für 20 ng/50 µl IGF1-R, 25 ng/50 µl IGF1-R, 20 ng/50 µl EGF-R, 25 ng/ 50 µl EGF-R, 40 ng/50 µl EGF-R, 10 ng/50 µl EPHB4, 20 ng/50 µl EPHB4, 200 ng/50 µl ERBB2, 10 ng/50 µl SRC, 100 ng/50 µl FAK, 200 ng/50 µl FAK, 50 ng/50 µl VEGF-R2, 100 ng/50 µl VEGF-R3, 200 ng/50 µl TIE2; 250 ng/50 µl Poly(Glu, Tyr)<sub>4:1</sub> für 200 ng/50 µl TIE2; 500 ng/50 µl tetra (LRRWSLG) für 50 ng/50 µl Aurora A, 25 ng/50 µl PAK4, 25 ng/50 µl PDK1; 250 ng/50 µl tetra (LRRWSLG) für 50 ng/50 µl Aurora B, 200 ng/50 µl Aurora B; 125 ng/50 µl Histon H1 für 100 ng/50 µl Aurora B, 100 ng/50 µl CDK2/CycA; 250 ng/50 µl Histon H1 für 100 ng/50 µl CDK2/CycA; 250 ng/50 µl Rb-CTF für 50 ng/50 µl CDK4/CycD1; 500 ng/50 µl Rb-CTF für 50 ng/50 µl CDK4/CycD1; 125 ng/50 µl Poly(Ala, Glu, Lys, Tyr)<sub>6:2:5:1</sub> für 25 ng/50 µl INS-R, 50 ng/50 µl PDGFR-beta, 100

ng/50 µl PDGFR-beta, 100 ng/50 µl FLT3, 150 ng/50 µl FLT3, 20 ng/50 µl MET, 50 ng/50 µl MET, 100 ng/50 µl MET; 250 ng/50 µl Casein für 200 ng/50 µl CK2-alpha1, 200 ng/50 µl PLK1; 1000 ng/50 µl Casein für 200 ng/50 µl PLK1, 200 ng/50 µl CK2-alpha1; 1000 ng/50 µl GSK3 (14-27) für 100 ng/50 µl AKT1; 125 ng/50 µl p53-CTM für 150 ng/50 µl CK2-alpha1, 200 ng/50 µl CK2-alpha1; 250 ng/50 µl MEK1-KM für 20 ng/50 µl B-Raf-VE; Autophosphorylierung bei ARK5, COT und SAK. Nach einer Inkubationszeit von 80 Minuten bei 30 °C wurden die Reaktionen durch Zugabe von 50 µl einer 2%igen (v/v) Phosphorsäure gestoppt. Anschließend wurden die Mikrotiterplatten zweimal mit je 200 µl einer 0.9%igen (w/v) Natriumchlorid-Lösung oder Wasser gewaschen. Die Inkorporierung von <sup>33</sup>P-Phosphat wurde mit einem Mikroplatten-Scintillationszähler (Microbeta Trilux, Wallace) bestimmt. Die Durchführung der Assays erfolgte mit einem Beckman Coulter/Sagian-Roboter System.

Neben der Bestimmung der Kinase-inhibitorischen Aktivität wurden noch zwei weitere Werte, „low control“ and „high control“, ermittelt, die für die Angabe der Restaktivität benötigt werden. Kontrollproben, die mit Substrat, aber ohne Enzym vermessen werden, werden als „low control“ bezeichnet. Der Messwert gibt die unspezifische Bindung von Radioaktivität an die Mikrotiterplatten an. Ebenso werden Kontrollproben mit Enzym, aber ohne Inhibitor vermessen („high control“), deren Messwerte der Enzymaktivität entsprechen. Die Differenz aus „high control“ und „low control“ entspricht der reinen Enzymaktivität. Sie wird mit 100% Aktivität gleichgesetzt. Die Berechnung der Restaktivität erfolgt nach folgender Formel:

$$\text{Restaktivität [\%]} = \frac{\text{Messergebnis mit Testsubstanz} - \text{low control}}{\text{high control} - \text{low control}} \cdot 100 \%$$

Die Assayqualität<sup>155</sup> wird durch den Z'-Faktor, der für die Kontrollproben ermittelt wird, überprüft. Für eine ausreichende Qualität setzt ProQinase einen Wert über 0.40 für den Z'-Faktor voraus, was bei allen Testungen der Fall war. Wird dieses Kriterium nicht erfüllt, ist eine Wiederholung des Assays nötig.

#### Bestimmung der Restaktivitäten:

Für jede getestete Substanz wurden die Restaktivitäten an 16 oder 24 verschiedenen Proteinkinasen bestimmt. Die Ergebnisse dieser Testungen können den Tabellen 7-18 bis 7-22 entnommen werden.

#### Bestimmung der IC<sub>50</sub>-Werte:

Von Substanzen, die an mindestens einer der überprüften Kinasen eine Hemmung  $\geq 40\%$  (Restaktivität  $\leq 60\%$ ) bewirkten, wurden IC<sub>50</sub>-Werte ermittelt. Zur Bestimmung der IC<sub>50</sub>-Werte wurden von zehn verschiedenen Inhibitor-Konzentrationen (0.1 mM, 30.0  $\mu$ M, 10  $\mu$ M, 3.0  $\mu$ M, 1.0  $\mu$ M, 0.3  $\mu$ M, 0.1  $\mu$ M, 30.0 nM, 10.0 nM und 3.0 nM) die Restaktivitäten ermittelt. Mit Hilfe des Programms Quattro Workflow V1.1.0.8 (Quattro Research GmbH, München) wurde der IC<sub>50</sub>-Wert berechnet. Die Ergebnisse können den Tabellen 7-23 und 7-24 entnommen werden.

**Tabelle 7-17: Übersicht über die getesteten Kinasen**

<b>Kinase</b>	<b>Bedeutung des Akronyms</b>	<b>gängige Synonyme</b>	<b>Klassifizierung<sup>a</sup></b>
<b>AKT1</b>	AKT8 Virus Oncogene Cellular Homolog 1	PKB; RAC; PRKBA; RAC-alpha	STK
<b>ARK5</b>	AMP-activated Protein Kinase-related Kinase	KIAA0537	STK
<b>Aurora A</b>		AIK; ARK1; AURA; BTAK; STK15; MGC34538	STK
<b>Aurora B</b>		AIK2; AIM1; ARK2; AurB; IPL1; STK5; AIM-1; STK12	STK
<b>B-RAF-VE</b>	v-RAF Murin Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1	B-Raf; B-raf-1; BRAF1; RAFB1	STK
<b>CDK2/CycA</b>	Cyclin-Dependent Kinase	p33(CDK2)	STK
<b>CDK4/CycD1</b>	Cyclin-Dependent Kinase	CMM3; PSK-J3; MGC14458	STK
<b>CK2-alpha1</b>	Caseine Kinase	CKII; CK2A1	STK
<b>COT</b>	Cancer Osaka Thyroid Oncogene	EST; ESTF; TPL2; Tpl-2; c-COT	STK
<b>EGF-R</b>	Epidermal Growth Factor Receptor	ERBB; mENA; ERBB1; HER-1	RTK
<b>EPHB4</b>	Ephrin-Rezeptor B4	HTK; MYK1; TYRO11	RTK
<b>ERBB2</b>	v-ERBB2 Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog 2	HER2; NEU	RTK
<b>FAK</b>	Focal Adhesion Kinase	FADK; pp125FAK	NRTK
<b>FLT3</b>	FMS-like Tyrosine Kinase	FLK2; STK1; CD135	RTK
<b>IGF1-R</b>	Type-1 Insulin-like Growth Factor Receptor	JTK13	RTK
<b>INS-R</b>	Insulin-Rezeptor		RTK
<b>MET</b>	MET Proto-Oncogene	HGFR; RCCP2	RTK
<b>PAK4</b>	P21-activated Protein Kinase 4		STK
<b>PDGFR-beta</b>	Platelet-Derived Growth Factor Receptor beta	JTK12; PDGFR; CD140B; PDGFR1; PDGF-R-beta	RTK
<b>PDK1</b>	3'-Phosphoinositide-dependent Kinase 1	PkB kinase; MGC20087; MGC35290; PRO0461	STK
<b>PLK1</b>	Polo-like Kinase 1	PLK; STPK13	STK
<b>SAK</b>		STK18	STK
<b>SRC</b>	Rous Sarcoma Virus Transforming Oncogene	ASV; SRC1; c-SRC; p60-Src	NRTK
<b>TIE2</b>	Endothelium-specific Receptor Tyrosine Kinase 2	VMCM; VMCM1; CD202B	RTK
<b>VEGF-R2</b>	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2	Flk-1; KDR	RTK
<b>VEGF-R3</b>	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 3	Flt-4	RTK

<sup>a</sup> STK = Serin-/Threoninkinase; RTK = Rezeptor-Tyrosinkinase; NRTK = Nicht-Rezeptor-assoziierte Tyrosinkinase

**Tabelle 7-18:** Inhibitionsprofile der getesteten Hydrazone **19** und Indole **20** und **21**: Restaktivitäten [%] bei einer Inhibitorkonzentration von 10 µM

	EGF-R	EPHB4	ERBB2	FAK	IGF1-R	SRC	VEGF-R2	VEGF-R3	AKT1	Aurora A	Aurora B	INS-R
<b>19a</b>	112	91	151	95	96	92	75	145	n.g.	116	119	105
<b>19b</b>	103	101	114	105	91	77	104	117	n.g.	120	126	108
<b>19c</b>	102	102	109	106	104	81	87	102	n.g.	93	111	102
<b>19e</b>	91	96	101	98	91	86	86	115	n.g.	100	113	102
<b>19h</b>	98	97	105	97	96	77	83	107	n.g.	108	114	107
<b>19k</b>	99	95	108	100	95	83	101	120	n.g.	118	116	110
<b>19l</b>	109	104	226	107	101	108	114	118	n.g.	130	121	112
<b>19o</b>	109	89	139	107	85	105	126	116	n.g.	129	92	112
<b>20a</b>	72	114	93	102	96	110	105	93	102	81	96	84
<b>20b</b>	93	106	101	103	98	106	99	96	99	99	100	96
<b>20c</b>	98	110	94	104	98	106	102	95	108	92	98	113
<b>20d</b>	93	97	111	118	99	107	98	96	102	100	111	101
<b>20e</b>	75	101	99	120	110	119	142	120	128	46	56	59
<b>21a</b>	92	106	96	92	95	108	101	105	103	84	101	86
<b>21b</b>	84	103	104	112	99	106	128	103	116	74	87	76
<b>21c</b>	77	104	95	118	105	125	121	104	105	46	57	63

n.g. = nicht getestet

**Tabelle 7-18:** Inhibitionsprofile der getesteten Hydrazone **19** und Indole **20** und **21**: Restaktivitäten [%] bei einer Inhibitorkonzentration von 10 µM (Fortsetzung)

272

	CDK2/ CycA	CDK4/ CycD1	CK2- alpha1	PLK1	TIE2	FLT3	MET	PDGFR- beta	ARK5	PAK4	PDK1	SAK
<b>19a</b>	108	107	n.g.	108	88	n.g.	n.g.	99	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.
<b>19b</b>	131	119	n.g.	123	100	n.g.	n.g.	114	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.
<b>19c</b>	115	93	n.g.	110	88	n.g.	n.g.	98	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.
<b>19e</b>	114	114	n.g.	103	92	n.g.	n.g.	93	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.
<b>19h</b>	117	111	n.g.	107	97	n.g.	n.g.	98	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.
<b>19k</b>	105	100	n.g.	118	94	n.g.	n.g.	94	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.
<b>19l</b>	117	110	n.g.	116	87	n.g.	n.g.	117	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.
<b>19o</b>	121	92	n.g.	99	97	n.g.	n.g.	102	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.
<b>20a</b>	93	108	99	103	93	80	90	88	97	84	92	98
<b>20b</b>	106	106	102	103	97	97	105	97	96	79	94	99
<b>20c</b>	118	86	111	114	106	112	105	100	100	104	92	97
<b>20d</b>	98	95	106	102	98	114	101	107	100	109	83	100
<b>20e</b>	79	73	75	104	124	71	72	74	82	59	76	97
<b>21a</b>	93	95	93	108	101	82	95	79	96	91	86	92
<b>21b</b>	95	102	88	112	107	78	84	89	85	78	83	95
<b>21c</b>	72	92	80	101	99	65	70	79	94	54	74	92

n.g. = nicht getestet



**Tabelle 7-19:** Inhibitionsprofile der getesteten Indole **21**, Enaminon-Derivate **22**, Pyridine **23**, Azolopyrimidine **24** und Pyrazole **25**: Restaktivitäten [%] bei einer Inhibitorkonzentration von 10 µM

273

	EGF-R	EPHB4	ERBB2	FAK	IGF1-R	SRC	VEGF-R2	VEGF-R3	AKT1	Aurora A	Aurora B	COT	INS-R
<b>21d</b>	78	108	66	103	86	112	88	125	115	45	51	n.g.	67
<b>21e</b>	98	103	107	107	102	103	108	85	91	81	95	n.g.	104
<b>21f</b>	59	78	75	76	66	62	66	82	105	58	147	n.g.	74
<b>21g</b>	82	105	101	107	106	102	119	97	131	73	83	n.g.	71
<b>22a</b>	100	112	108	99	104	98	108	102	106	93	99	n.g.	107
<b>22b</b>	101	114	114	105	102	97	107	109	100	91	98	n.g.	106
<b>22c</b>	105	108	111	100	101	101	105	106	100	97	104	n.g.	110
<b>23a</b>	94	107	106	105	99	104	100	109	103	102	103	n.g.	108
<b>23b</b>	103	105	104	100	94	99	113	99	96	104	108	n.g.	104
<b>23c</b>	86	93	94	109	72	89	95	99	95	91	103	n.g.	100
<b>23d</b>	92	102	96	107	102	104	108	100	109	99	98	n.g.	113
<b>24a</b>	90	91	92	85	94	79	73	71	95	93	82	105	101
<b>24b</b>	78	86	83	91	91	79	23	34	91	62	75	86	107
<b>24c</b>	98	81	100	103	97	80	98	98	96	101	109	105	100
<b>25a</b>	101	107	99	112	97	101	93	108	95	92	99	n.g.	106
<b>25b</b>	99	106	105	123	96	96	101	107	100	97	102	n.g.	114

n.g. = nicht getestet

Tabelle 7-19: Inhibitionsprofile der getesteten Indole **21**, Enaminon-Derivate **22**, Pyridine **23**, Azolopyrimidine **24** und Pyrazole **25**: Restaktivitäten [%] bei einer Inhibitorkonzentration von 10 µM (Fortsetzung)

274

	CDK2/ CycA	CDK4/ CycD1	CK2- alpha1	PLK1	TIE2	FLT3	MET	PDGFR- beta	ARK5	PAK4	PDK1	B-RAF- VE	SAK
<b>21d</b>	82	96	85	110	102	76	78	86	73	54	60	n.g.	100
<b>21e</b>	107	96	107	81	154	90	93	94	112	92	107	n.g.	100
<b>21f</b>	81	79	97	99	85	82	84	89	101	90	65	n.g.	85
<b>21g</b>	102	102	98	110	110	62	77	89	96	86	90	n.g.	90
<b>22a</b>	108	96	106	98	101	98	104	91	116	110	102	n.g.	102
<b>22b</b>	104	93	111	96	90	94	90	92	103	111	88	n.g.	109
<b>22c</b>	110	103	97	95	104	102	96	90	107	106	105	n.g.	95
<b>23a</b>	92	100	108	101	100	110	105	99	114	105	92	n.g.	90
<b>23b</b>	111	104	102	104	106	98	107	101	94	87	99	n.g.	91
<b>23c</b>	101	80	102	93	82	97	91	93	110	111	89	n.g.	97
<b>23d</b>	124	94	105	113	115	113	110	99	98	101	94	n.g.	96
<b>24a</b>	92	99	98	95	92	84	90	95	93	n.g.	n.g.	82	86
<b>24b</b>	86	104	98	86	66	46	95	72	77	n.g.	n.g.	54	97
<b>24c</b>	111	108	100	111	96	89	98	93	90	n.g.	n.g.	99	95
<b>25a</b>	105	101	105	110	96	99	102	98	97	104	107	n.g.	93
<b>25b</b>	105	91	103	109	112	103	104	100	114	113	106	n.g.	101

n.g. = nicht getestet

Tabelle 7-20: Inhibitionsprofile der getesteten Pyrazole **25** und Anilinopyrimidine **26**: Restaktivitäten [%] bei einer Inhibitorkonzentration von 10 µM

		EGF-R	EPHB4	ERBB2	FAK	IGF1-R	SRC	VEGF- R2	VEGF- R3	AKT1	Aurora A	Aurora B	COT	INS- R
275	25c	92	105	104	106	77	78	113	101	112	121	120	n.g.	107
	25d	84	107	102	99	107	65	74	100	86	95	115	102	114
	25e	95	94	88	101	111	83	76	85	85	96	58	107	112
	25f	102	104	121	104	97	99	123	110	97	95	107	n.g.	107
	25g	93	98	103	99	95	93	93	96	103	99	99	n.g.	103
	25h	94	98	95	104	91	96	97	98	103	102	109	n.g.	107
	25i	90	94	95	99	103	82	99	93	85	102	96	100	110
	25j	99	95	93	99	114	95	88	79	96	103	63	92	106
	26a	45	43	68	71	22	26	6	19	89	23	47	n.g.	71
	26b	84	92	95	84	78	74	28	39	100	32	69	n.g.	97
	26c	79	83	86	61	71	55	21	25	101	23	54	n.g.	89
	26d	73	89	89	63	47	38	15	18	96	21	59	n.g.	75
	26e	84	94	95	72	77	61	23	23	105	25	41	n.g.	97
	26f	71	92	88	99	57	62	55	65	96	48	83	n.g.	87
	26g	77	77	82	76	76	55	41	43	83	41	79	77.	89
	26h	71	89	74	77	44	47	52	37	114	27	64	n.g.	72

n.g. = nicht getestet

Tabelle 7-20: Inhibitionsprofile der getesteten Pyrazole **25** und Anilinopyrimidine **26**: Restaktivitäten [%] bei einer Inhibitorkonzentration von 10 µM (Fortsetzung)

276

	CDK2/ CycA	CDK4/ CycD1	CK2- alpha1	PLK1	TIE2	FLT3	MET	PDGFR- beta	ARK5	PAK4	PDK1	B-RAF- VE	SAK
<b>25c</b>	106	104	111	102	112	95	100	106	106	125	100	n.g.	102
<b>25d</b>	104	88	105	95	103	107	104	104	99	n.g.	n.g.	79	96
<b>25e</b>	85	113	95	90	102	93	101	101	97	n.g.	n.g.	100	96
<b>25f</b>	112	90	111	105	120	116	102	105	110	119	114	n.g.	108
<b>25g</b>	105	68	109	106	96	97	101	92	91	101	94	n.g.	97
<b>25h</b>	120	95	105	106	104	112	107	111	97	112	95	n.g.	100
<b>25i</b>	111	99	103	95	106	105	117	105	96	n.g.	n.g.	53	102
<b>25j</b>	102	97	102	75	93	91	84	99	92	n.g.	n.g.	85	92
<b>26a</b>	47	30	88	90	26	40	77	52	84	94	93	n.g.	74
<b>26b</b>	84	43	100	98	84	52	91	73	78	91	96	n.g.	66
<b>26c</b>	79	34	101	97	56	41	86	50	61	93	79	n.g.	58
<b>26d</b>	86	29	104	84	64	35	72	59	66	91	82	n.g.	57
<b>26e</b>	63	55	102	100	53	49	86	61	55	89	79	n.g.	55
<b>26f</b>	90	47	92	93	66	70	95	78	90	97	83	n.g.	104
<b>26g</b>	71	50	93	88	80	50	92	77	82	n.g.	n.g.	83	86
<b>26h</b>	71	33	113	88	68	50	81	63	104	88	72	n.g.	100

n.g. = nicht getestet

Tabelle 7-21: Inhibitionsprofile der getesteten Anilinopyrimidine **26** und **27**: Restaktivitäten [%] bei einer Inhibitorkonzentration von 10 µM

277

	EGF-R	EPHB4	ERBB2	FAK	IGF1-R	SRC	VEGF-R2	VEGF-R3	AKT1	Aurora A	Aurora B	COT	INS-R
<b>26i</b>	52	34	51	76	48	49	32	40	93	63	80	n.g.	55
<b>26j</b>	98	74	103	74	91	88	40	39	67	65	93	102	98
<b>26k</b>	90	113	104	82	81	92	74	72	99	74	87	n.g.	92
<b>26l</b>	86	105	95	65	73	88	78	64	101	73	116	n.g.	101
<b>26m</b>	72	86	82	60	75	58	18	19	79	49	53	n.g.	86
<b>26n</b>	91	78	94	50	81	84	53	39	66	70	75	107	95
<b>26o</b>	65	77	81	30	53	50	7	8	85	17	28	n.g.	67
<b>26q</b>	93	109	103	113	98	102	104	106	97	88	84	n.g.	102
<b>27a</b>	45	50	59	80	50	39	48	53	95	79	71	n.g.	82
<b>27b</b>	80	58	75	89	61	55	63	73	94	99	92	n.g.	89
<b>27c</b>	71	55	61	95	53	37	35	81	91	78	76	n.g.	77
<b>27d</b>	89	79	93	98	86	54	85	80	104	96	106	n.g.	97
<b>27e</b>	66	71	80	100	74	55	71	79	88	83	97	n.g.	91
<b>27f</b>	43	18	52	128	12	16	51	72	49	63	72	n.g.	37

n.g. = nicht getestet

Tabelle 7-21: Inhibitionsprofile der getesteten Anilinopyrimidine **26** und **27**: Restaktivitäten [%] bei einer Inhibitorkonzentration von 10 µM (Fortsetzung)

278

	CDK2/ CycA	CDK4/ CycD1	CK2- alpha1	PLK1	TIE2	FLT3	MET	PDGFR- beta	ARK5	PAK4	PDK1	B-RAF- VE	SAK
<b>26i</b>	80	61	62	81	59	77	78	61	79	104	63	n.g.	81
<b>26j</b>	101	98	104	91	67	74	97	87	79	n.g.	n.g.	83	100
<b>26k</b>	118	84	109	100	95	88	96	79	107	114	98	n.g.	81
<b>26l</b>	103	78	103	107	94	78	98	80	83	106	102	n.g.	76
<b>26m</b>	60	79	104	74	46	33	78	63	43	n.g.	n.g.	70	68
<b>26n</b>	72	81	97	105	66	71	91	71	60	n.g.	n.g.	76	71
<b>26o</b>	41	24	95	84	15	21	58	29	27	n.g.	n.g.	18	48
<b>26q</b>	98	93	106	103	95	118	105	96	105	108	101	n.g.	97
<b>27a</b>	57	85	103	111	47	51	57	67	83	n.g.	n.g.	87	124
<b>27b</b>	91	67	96	89	65	79	81	90	100	n.g.	n.g.	74	124
<b>27c</b>	60	84	100	113	71	66	67	70	129	n.g.	n.g.	57	117
<b>27d</b>	86	95	98	91	90	100	94	99	107	n.g.	n.g.	73	108
<b>27e</b>	88	102	98	73	81	81	90	93	94	n.g.	n.g.	87	104
<b>27f</b>	55	26	103	82	15	25	33	51	96	n.g.	n.g.	40	137

n.g. = nicht getestet

Tabelle 7-22: Inhibitionsprofile der getesteten Chalkone **28**, Pyrazole **29**, Pyridone **30** und des Enaminons **38**: Restaktivitäten [%] bei einer Inhibitorkonzentration von 10 µM

279

	EGF-R	EPHB4	ERBB2	FAK	IGF1-R	SRC	VEGF-R2	VEGF-R3	AKT1	Aurora A	Aurora B	COT	INS-R
<b>28a</b>	100	98	104	104	105	87	90	109	n.g.	118	115	n.g.	115
<b>28c</b>	85	77	94	81	68	33	62	80	n.g.	117	118	n.g.	97
<b>28d</b>	103	103	135	93	91	95	85	134	n.g.	135	136	n.g.	116
<b>28e</b>	87	104	105	105	104	86	90	109	n.g.	119	117	n.g.	110
<b>28g</b>	103	98	112	98	98	83	91	111	n.g.	113	114	n.g.	111
<b>29a</b>	83	75	88	79	73	60	92	81	106	115	102	87	95
<b>29b</b>	94	68	83	77	61	51	74	70	99	130	100	74	102
<b>29c</b>	93	74	94	82	72	48	85	85	107	128	93	84	101
<b>29d</b>	86	48	76	79	38	31	45	59	111	136	94	55	92
<b>29e</b>	79	43	73	88	38	34	52	76	104	132	98	69	99
<b>29f</b>	74	78	82	96	78	69	74	83	87	71	117	74	80
<b>30a</b>	84	59	86	61	69	50	65	44	96	116	102	95	82
<b>30b</b>	81	71	94	64	78	61	64	53	85	101	100	93	95
<b>31</b>	83	64	92	77	76	60	69	64	87	97	103	70	90
<b>38</b>	96	100	97	114	93	103	105	96	98	88	92	n.g.	103

n.g. = nicht getestet

Tabelle 7-22: Inhibitionsprofile der getesteten Chalkone **28**, Pyrazole **29**, Pyridone **30** und des Enaminons **38**: Restaktivitäten [%] bei einer Inhibitorkonzentration von 10 µM (Fortsetzung)

	CDK2/ CycA	CDK4/ CycD1	CK2- alpha1	PLK1	TIE2	FLT3	MET	PDGFR- beta	ARK5	PAK4	PDK1	B-RAF- VE	SAK
280	<b>28a</b>	128	102	n.g.	110	82	n.g.	n.g.	94	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.
	<b>28c</b>	116	79	n.g.	101	71	n.g.	n.g.	95	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.
	<b>28d</b>	139	110	n.g.	107	76	n.g.	n.g.	113	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.
	<b>28e</b>	129	111	n.g.	116	82	n.g.	n.g.	87	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.
	<b>28g</b>	123	107	n.g.	119	70	n.g.	n.g.	98	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.
	<b>29a</b>	83	119	98	104	97	92	96	100	107	n.g.	n.g.	89
	<b>29b</b>	90	41	100	108	108	98	98	105	100	n.g.	n.g.	81
	<b>29c</b>	81	125	102	125	115	98	92	110	108	n.g.	n.g.	93
	<b>29d</b>	80	67	106	84	95	82	84	102	103	n.g.	n.g.	70
	<b>29e</b>	86	90	99	104	94	101	87	106	98	n.g.	n.g.	73
	<b>29f</b>	92	105	89	69	89	71	83	85	90	n.g.	n.g.	68
	<b>30a</b>	99	61	98	90	96	79	102	83	82	n.g.	n.g.	64
	<b>30b</b>	93	94	96	107	85	80	102	78	71	n.g.	n.g.	88
	<b>31</b>	89	90	92	96	87	85	91	85	84	n.g.	n.g.	92
	<b>38</b>	106	88	104	83	91	91	98	97	102	102	82	n.g.

n.g. = nicht getestet



Tabelle 7-23: IC<sub>50</sub>-Werte [µM] der getesteten Verbindungen

	EGF- R	EPHB4	ERBB2	FAK	IGF1- R	SRC	VEGF- R2	VEGF- R3	AKT1	Aurora A	Aurora B	INS- R	B-RAF- VE
<b>20e</b>										11	15	34	n.g.
<b>21c</b>				88				40		8.0	14	57	n.g.
<b>21d</b>				55				30		5.9	14	46	n.g.
<b>21e</b>	91			97						47			n.g.
<b>24b</b>	49	36			32	14	3.7	4.7		20	56		
<b>26a</b>						74	2.8	5.9		2.4	26		n.g.
<b>26b</b>	97	87		17	46	20	1.8	4.3		2.4	16		n.g.
<b>26c</b>	28	41		22	31	13	1.3	2.5		1.8	18		n.g.
<b>26d</b>	36	42	67	17	34	15	2.0	3.0		1.5	20	32	n.g.
<b>26e</b>				36		68	1.1	1.5		0.99	3.5		n.g.
<b>26f</b>				66		85	11	19		9.4	40	90	n.g.
<b>26g</b>					68	33	5.4	4.1		3.5	18		
<b>26h</b>	13				37	21	17	6.2		3.5	52		n.g.

n.g. = nicht getestet; Freie Felder stehen für IC<sub>50</sub>-Werte größer als 100 µM.

Tabelle 7-23: IC<sub>50</sub>-Werte [µM] der getesteten Verbindungen (Fortsetzung)

	CDK2/ CycA	CDK4/ CycD1	CK2- alpha1	PLK1	TIE2	FLT3	MET	PDGFR- beta	ARK5	PAK4	PDK1	SAK	COT
<b>20e</b>	20						93	65		45			n.g.
<b>21c</b>	17									17			n.g.
<b>21d</b>	13	67			99	57	67			14			n.g.
<b>21e</b>		19											n.g.
<b>24b</b>					51	10	95	27		n.g.	n.g.		
<b>26a</b>	60	19			19	16		44					n.g.
<b>26b</b>		4.5			16	7.8		32					n.g.
<b>26c</b>	66	4.8			7.8	5.2	81	21	73			41	n.g.
<b>26d</b>	31	4.0			14	4.2	25	12	24	97	74	40	n.g.
<b>26e</b>	10	24			12	5.8		20	15		93	37	n.g.
<b>26f</b>	96	22			44	69						89	n.g.
<b>26g</b>		5.4			51	22		68		n.g.	n.g.		
<b>26h</b>		3.9			11	54		35			68		n.g.

n.g. = nicht getestet; Freie Felder stehen für IC<sub>50</sub>-Werte größer als 100 µM.

Tabelle 7-24: IC<sub>50</sub>-Werte [µM] der getesteten Verbindungen

	EGF- R	EPHB4	ERBB2	FAK	IGF1- R	SRC	VEGF- R2	VEGF- R3	AKT1	Aurora A	Aurora B	INS- R	B-RAF- VE
<b>26i</b>	13	8.5	29	37	6.0	9.5	11	35				46	n.g.
<b>26j</b>							8.4	19					
<b>26m</b>	30			15	25	15	0.78	0.54		1.7	6.7		15
<b>26n</b>				11		86	17	5.6		28	54		39
<b>26o</b>	24	42	62	9.9	14	8.4	0.63	0.55		1.4	4.5		68
<b>27a</b>	11	20	41		27	6.7	13	54		91			
<b>27b</b>	78	27			25	12	34						
<b>27c</b>	63		94			15	39			66			
<b>27f</b>	5.2	1.4	15		0.96	0.78	3.7	75	29	40	37	15	13
<b>28c</b>	29	8.3	21	32	4.3	3.1	4.5	16	n.g.			27	n.g.
<b>29b</b>	32	12	71	87	15	8.5	19	27	99			64	42
<b>29c</b>	40	14	34		18	9.3	15	63				58	
<b>29d</b>	42	11			10	6.1	8.4	40				1	61
<b>29e</b>	21	8.4	56		8.9	5.9	12	26	79			39	36
<b>30a</b>		37		15	34	12	22	10					

n.g. = nicht getestet; Freie Felder stehen für IC<sub>50</sub>-Werte größer als 100 µM.

Tabelle 7-24: IC<sub>50</sub>-Werte [µM] der getesteten Verbindungen (Fortsetzung)

284

	CDK2/ CycA	CDK4/ CycD1	CK2- alpha1	PLK1	TIE2	FLT3	MET	PDGFR- beta	ARK5	PAK4	PDK1	SAK	COT
<b>26i</b>		21	51		20	35	52	34	36		76	28	n.g.
<b>26j</b>										n.g.	n.g.		
<b>26m</b>	13	7.1			2.7	2.1		6.7	3.2	n.g.	n.g.	35	
<b>26n</b>	24	42			16	69		36	17	n.g.	n.g.	29	
<b>26o</b>	8.4	1.8			2.2	2.3		3.5	4.5	n.g.	n.g.	25	
<b>27a</b>					14	93				n.g.	n.g.		
<b>27b</b>		42			30					n.g.	n.g.		
<b>27c</b>										n.g.	n.g.		
<b>27f</b>	36	8.0	81		3.4	15	19	64		n.g.	n.g.		81
<b>28c</b>	37	23	n.g.		3.1	n.g.	n.g.	30	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.
<b>29b</b>	62	27			25		49			n.g.	n.g.		
<b>29c</b>		43			24		70			n.g.	n.g.		
<b>29d</b>		37			22		91			n.g.	n.g.		
<b>29e</b>	70	24			25	44	40			n.g.	n.g.		
<b>30a</b>					80					n.g.	n.g.		

n.g. = nicht getestet; Freie Felder stehen für IC<sub>50</sub>-Werte größer als 100 µM.

### 7.3.2 In vitro Tumorzelllinien-Screening (NCI)

Ein Teil der im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen wurden auf ihre antiproliferative Aktivität geprüft. Das in vitro Tumorzelllinien-Screening erfolgte durch das National Cancer Institute (NCI, Bethesda, USA).<sup>156, 157</sup>

Für alle Testsubstanzen wurde ein Inhibitionsprofil an 58 humanen Tumorzelllinien, die sich von neun Gruppen verschiedener Krebsarten (Leukämie, Melanom, NSCLC, Krebs des ZNS sowie Brust-, Darm-, Eierstock-, Nieren- und Prostatakrebs) ableiten lassen, erstellt. Für die Angabe der Antitumoraktivität wurden insbesondere die  $GI_{50}$ -Werte herangezogen. Die Zellproliferationsinhibition wurde anhand der Bindung des Farbstoffs Sulforhodamin spektralphotometrisch bestimmt.

Zur Bestimmung der Wachstumsinhibition werden mit Tumorzelllinien beschickte Mikrotiterplatten mit fünf verschiedenen Konzentrationen ( $10^{-8}$ ,  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$ ,  $10^{-4}$  M) der zu testenden Substanz versetzt und für 48 h inkubiert. Anschließend wird das Medium entfernt und die Zellen fixiert und gewaschen. Im Anschluss erfolgt die Zugabe des Farbstoffs Sulforhodamin B (SRB), der an basische Aminosäurereste in Proteinen gebunden werden kann. Die Auswertung erfolgt über eine spektralphotometrische Bestimmung der Zellmasse durch Messung des angefärbten, solubilisierten Rückstands in den Kavitäten der Mikrotiterplatten und sich dem daraus errechenbaren prozentualen Zellwachstum.

Zur Angabe der Antitumoraktivität werden neben dem  $GI_{50}$ - (diejenige Substanzkonzentration, bei der eine 50%ige Wachstumshemmung vorliegt), der TGI- (diejenige Substanzkonzentration, bei der eine 100%ige Wachstumshemmung vorliegt) und der  $LC_{50}$ - (diejenige Substanzkonzentration, bei der die Hälfte der Tumorzellen abgestorben

ist) Wert herangezogen. Die Parameter werden in der Regel als dekadische Logarithmen ( $\log_{10}(GI_{50})$ ,  $\log_{10}(TGI)$ ,  $\log_{10}(LC_{50})$ ) angegeben. Darüber hinaus wird für jede Substanz die mittlere Antitumoraktivität bezogen auf  $GI_{50}$ , TGI oder  $LC_{50}$ , bezeichnet als Meangraph Midpoint (MG-MID), bestimmt. Die mittlere Antitumoraktivität gibt die durchschnittliche Aktivität einer Testsubstanz gegenüber allen getesteten Tumorzelllinien wieder. Der MG-MID berechnet sich als Mittelwert der einzelnen  $GI_{50}$ -/TGI- oder  $LC_{50}$ -Werte aller getesteten Zelllinien für eine Substanz.

Liegt der  $GI_{50}$ -Wert außerhalb der Grenzen von  $10^{-8}$  bis  $10^{-4}$  M, so wird für einen Wert  $< 10^{-8}$  M ein  $\log_{10}(GI_{50}) < -8.00$  und für einen Wert  $> 10^{-4}$  M ein  $\log_{10}(GI_{50}) > -4.00$  angegeben. Die Werte werden so in die Berechnung des MG-MID einbezogen. Ein MG-MID von -4.00 zeigt, dass selbst bei einer Konzentration von  $10^{-4}$  M keine der Tumorzelllinien zu 50% im Wachstum gehemmt wurde. Entsprechendes gilt für die TGI- und die  $LC_{50}$ -Werte.

Zusätzlich erfolgt eine graphische Darstellung der Ergebnisse in Form von Balkendiagrammen, die die Empfindlichkeit der einzelnen Zelllinien gegenüber den getesteten Verbindungen in Bezug auf den MG-MID-Wert wiedergeben.

Die zentrale, senkrechte Achse des Balkendiagramms bildet der jeweilig betrachtete  $\log_{10}$ MG-MID-Wert von  $GI_{50}$ , TGI oder  $LC_{50}$ . Die nach rechts oder links zeigenden Balken stellen die Empfindlichkeit der Tumorzelllinie gegenüber der Testsubstanz dar. Balken, die im Diagramm nach rechts weisen, stehen für eine Empfindlichkeit der Tumorzelllinie, die höher ist als durch den MG-MID-Wert gezeigt wird. Demgegenüber werden Zelllinien mit einer geringeren Empfindlichkeit durch einen Balken nach links dargestellt.

## 8 Literaturverzeichnis

1. Sachsenmaier, C.: Targeting protein kinases for tumor therapy. *Onkologie* **2001**, 24, 346-355.
2. Druker, B. J., Lydon, N. B.: Lessons learned from the development of an Abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. *J. Clin. Invest.* **2000**, 105, 3-7.
3. Weinmann, H., Metternich, R.: Drug discovery process for kinase inhibitors. *ChemBioChem* **2005**, 6, 455-459.
4. Melnikova, I., Golden, J.: Targeting protein kinases. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2004**, 3, 993-994.
5. Liao, J. J.-L.: Molecular recognition of protein kinase binding pockets for design of potent and selective kinase inhibitors. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 409-424.
6. Hanks, S. K., Hunter, T.: The eukaryotic protein kinase superfamily: Kinase (catalytic) domain structure and classification. *FASEB J.* **1995**, 9, 576-596.
7. Manning, G., Whyte, D. B., Martinez, R., Hunter, T., Sudarsanam, S.: The protein kinase complement of the human genome. *Science* **2002**, 298, 1912-1934.
8. Hanks, S. K.: Genomic analysis of the eukaryotic protein kinase superfamily: A perspective. *Genome Biol.* **2003**, 4, 111.1-111.7.
9. Vulpetti, A., Bosotti, R.: Sequence and structural analysis of kinase ATP pocket residues. *Farmaco* **2004**, 59, 759-765.
10. Huwe, A., Mazitschek, R., Giannis, A.: Small molecules as inhibitors of cyclin-dependent kinases. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 2122-2138.
11. Blume-Jensen, P., Hunter, T.: Oncogenic kinase signalling. *Nature* **2001**, 411, 355-365.

12. Paul, M. K., Mukhopadhyay, A. K.: Tyrosine kinase - role and significance in cancer. *Int. J. Med. Sci.* **2004**, 1, 101-115.
13. Hunter, T.: The croonian lecture 1997: The phosphorylation of proteins on tyrosine: Its role in cell growth and disease. *Philos. Trans. R. Soc. London, Ser. B* **1998**, 353, 583-605.
14. Gschwind, A., Fischer, O. M., Ullrich, A.: The discovery of receptor tyrosine kinases: Targets for cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer* **2004**, 4, 361-370.
15. Alves, F., Hiddemann, W.: Tyrosinkinaseinhibitoren - Ein Ansatz zur pathogeneseorientierten Tumorthherapie. *Internist* **1997**, 38, 1074-1082.
16. Hubbard, S. R.: Structural analysis of receptor tyrosine kinases. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* **1999**, 71, 343-358.
17. Schlessinger, J.: Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell* **2000**, 103, 211-225.
18. Toledo, L. M., Lydon, N. B., Elbaum, D.: The structure-based design of ATP-site directed protein kinase inhibitors. *Curr. Med. Chem.* **1999**, 6, 775-805.
19. Johnson, L. N., Lowe, E. D., Noble, M. E. M., Owen, D. J.: The structural basis for substrate recognition and control by protein kinases. *FEBS Lett.* **1998**, 430, 1-11.
20. Brown, N. R., Noble, M. E. M., Lawrie, A. M., Morris, M. C., Tunnah, P., Divita, G., Johnson, L. N., Endicott, J. A.: Effects of phosphorylation of threonine 160 on cyclin-dependent kinase 2 structure and activity. *J. Biol. Chem.* **1999**, 274, 8746-8756.
21. Pierce, A. C., Sandretto, K. L., Bemis, G. W.: Kinase inhibitors and the case for CH $\cdots$ O hydrogen bonds in protein-ligand binding. *Proteins: Struct., Funct., Genet.* **2002**, 49, 567-576.



22. Hennequin, L. F., Allen, J., Breed, J., Curwen, J., Fennell, M., Green, T. P., Lambert-van der Brempt, C., Morgentin, R., Norman, R. A., Olivier, A., Otterbein, L., Plé, P. A., Warin, N., Costello, G.: *N*-(5-Chloro-1,3-benzodioxol-4-yl)-7-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]-5-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yloxy)quinazolin-4-amine, a novel, highly selective, orally available, dual-specific c-Src/Abl kinase inhibitor. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 6465-6488.
23. Bossemeyer, D.: The glycine-rich sequence of protein kinases: A multifunctional element. *Trends Biochem. Sci.* **1994**, 19, 201-205.
24. Fachinformation Glivec Filmtabletten, Novartis Pharma - Stand Juli 2005. *Novartis Pharma GmbH, 90327 Nürnberg*, **2005**, 1-5.
25. Eickhoff, C., Schulz, M.: Imatinib, ein Tyrosinkinase-Inhibitor. *Pharm. Ztg.* **2003**, 148, 1694-1701.
26. Daub, H., Specht, K., Ullrich, A.: Strategies to overcome resistance to targeted protein kinase inhibitors. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2004**, 3, 1001-1010.
27. Blencke, S., Zech, B., Engkvist, O., Greff, Z., Órfi, L., Horváth, Z., Kéri, G., Ullrich, A., Daub, H.: Characterization of a conserved structural determinant controlling protein kinase sensitivity to selective inhibitors. *Chem. Biol.* **2004**, 11, 691-701.
28. Zhang, Q., Liu, Y., Gao, F., Ding, Q., Cho, C., Hur, W., Jin, Y., Uno, T., Joazeiro, C. A. P., Gray, N.: Discovery of EGFR selective 4,6-disubstituted pyrimidines from a combinatorial kinase-directed heterocycle library. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2182-2183.
29. Prien, O.: The gatekeeper: Friend or foe in identifying the next generation of kinase inhibitors. *ChemMedChem* **2006**, 1, 1195-1196.
30. Nagar, B., Bornmann, W. G., Pellicena, P., Schindler, T., Veach, D. R., Miller, W. T., Clarkson, B., Kuriyan, J.: Crystal structures of the

- kinase domain of c-Abl in complex with the small molecule inhibitors PD173955 and imatinib (STI-571). *Cancer Res.* **2002**, 62, 4236-4243.
31. Vogtherr, M., Saxena, K., Hoelder, S., Grimme, S., Betz, M., Schieborr, U., Pescatore, B., Robin, M., Delarbre, L., Langer, T., Wendt, K. U., Schwalbe, H.: NMR characterization of kinase p38 dynamics in free and ligand-bound forms. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 993-997.
  32. Mamot, C., Rochlitz, C. F.: Iressa<sup>TM</sup>, Tarceva<sup>TM</sup> und Erbitux<sup>TM</sup> - Medikamente einer neuen Generation. *Schweiz. Med. Forum* **2005**, 5, 475-479.
  33. Fischer, B. M., Eberhardt, W., Buhl, R., Pirker, R., Niederle, N.: Molekular zielgerichtete Therapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms. *Onkologe* **2006**, 12, 769-779.
  34. Eckel, F., Schneider, G., Schmid, R.: Pankreaskarzinom - Von der Molekularbiologie zu innovativen Therapien? *Gastroenterologe* **2006**, 1, 27-33.
  35. Gensthaler, B. M.: Erlotinib - Gewinn an Lebenszeit. *Pharm. Ztg.* **2006**, 151, 3620-3621.
  36. Gräfe, K. A.: Sorafenib bei Nierenzellkarzinom. *Pharm. Ztg.* **2006**, 151, 2874.
  37. Becker, C., Gensthaler, B. M., Gräfe, K. A., Morck, H.: Phosphatbinder für Dialysepatienten. *Pharm. Ztg.* **2007**, 152, 20-23.
  38. Neye, H.: Ximab, Zumab und Umab als Arzneimittel. *Pharm. Ztg.* **2006**, 151, 3960-3970.
  39. Marzoll, A.: Bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>). *Apothekenmagazin* **2006**, 24, 110-111.

40. Montembault, E., Prigent, C.: Aurora kinases: Therapeutic potential. *Drugs Fut.* **2005**, 30, 29-37.
41. Cheetham, G. M. T., Knegtel, R. M. A., Coll, J. T., Renwick, S. B., Swenson, L., Weber, P., Lippke, J. A., Austen, D. A.: Crystal structure of Aurora-2, an oncogenic serine/threonine kinase. *J. Biol. Chem.* **2002**, 277, 42419-42422.
42. Meraldi, P., Honda, R., Nigg, E. A.: Aurora kinases link chromosome segregation and cell division to cancer susceptibility. *Curr. Opin. Genet. Dev.* **2004**, 14, 29-36.
43. Bolanos-Garcia, V. M.: Molecules in focus. Aurora kinases. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2005**, 37, 1572-1577.
44. Bischoff, J. R., Anderson, L., Zhu, Y., Mossie, K., Ng, L., Souza, B., Schryver, B., Flanagan, P., Clairvoyant, F., Ginther, C., Chan, C. S. M., Novotny, M., Slamon, D. J., Plowman, G. D.: A homologue of *Drosophila* aurora kinase is oncogenic and amplified in human colorectal cancers. *EMBO J.* **1998**, 17, 3052-3065.
45. Tanner, M. M., Grenman, S., Koul, A., Johannsson, O., Meltzer, P., Pejovic, T., Borg, Å., Isola, J. J.: Frequent amplification of chromosomal region 20q12-q13 in ovarian cancer. *Clin. Cancer Res.* **2000**, 6, 1833-1839.
46. Nowakowski, J., Cronin, C. N., McRee, D. E., Knuth, M. W., Nelson, C. G., Pavletich, N. P., Rogers, J., Sang, B.-C., Scheibe, D. N., Swanson, R. V., Thompson, D. A.: Structures of the cancer-related Aurora-A, FAK, and EphA2 protein kinases from nanovolume crystallography. *Structure* **2002**, 10, 1659-1667.
47. Zhou, H., Kuang, J., Zhong, L., Kuo, W., Gray, J. W., Sahin, A., Brinkley, B. R., Sen, S.: Tumour amplified kinase STK15/BTAK induces centrosome amplification, aneuploidy and transformation. *Nat. Genet.* **1998**, 20, 189-193.

48. Warner, S. L., Bearss, D. J., Han, H., Von Hoff, D. D.: Targeting Aurora-2 kinase in cancer. *Mol. Canc. Ther.* **2003**, 2, 589-595.
49. Tanaka, T., Kimura, M., Matsunaga, K., Fukada, D., Mori, H., Okano, Y.: Centrosomal kinase AIK1 is overexpressed in invasive ductal carcinoma of the breast. *Cancer Res.* **1999**, 59, 2041-2044.
50. Keen, N., Taylor, S.: Aurora-kinase inhibitors as anticancer agents. *Cancer* **2004**, 4, 927-936.
51. Wang, Z., Canagarajah, B. J., Boehm, J. C., Kassisà, S., Cobb, M. H., Young, P. R., Abdel-Meguid, S., Adams, J. L., Goldsmith, E. J.: Structural basis of inhibitor selectivity in MAP kinases. *Structure* **1998**, 6, 1117-1128.
52. Heron, N. M., Anderson, M., Blowers, D. P., Breed, J., Eden, J. M., Green, S., Hill, G. B., Johnson, T., Jung, F. H., McMiken, H. H. J., Mortlock, A. A., Pannifer, A. D., Pauptit, R. A., Pink, J., Roberts, N. J., Rowsell, S.: SAR and inhibitor complex structure determination of a novel class of potent and specific Aurora kinase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 1320-1323.
53. Jung, F. H., Pasquet, G., Lambert-van der Brempt, C., Lohmann, J.-J. M., Warin, N., Renaud, F., Germain, H., De Savi, C., Roberts, N., Johnson, T., Dousson, C., Hill, G. B., Mortlock, A. A., Heron, N., Wilkinson, R. W., Wedge, S. R., Heaton, S. P., Odedra, R., Keen, N. J., Green, S., Brown, E., Thompson, K., Brightwell, S.: Discovery of novel and potent thiazoloquinazolines as selective Aurora A and B kinase inhibitors. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 955-970.
54. Ferrara, N., Davis-Smyth, T.: The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr. Rev.* **1997**, 18, 4-25.
55. Griffioen, A. W., Molema, G.: Angiogenesis: Potentials for pharmacologic intervention in the treatment of cancer,

- cardiovascular diseases, and chronic inflammation. *Pharmacol. Rev.* **2000**, 52, 237-268.
56. Marmé, D.: Tumor angiogenesis: The pivotal role of vascular endothelial growth factor. *World J. Urol.* **1996**, 14, 166-174.
  57. Ogawa, S., Oku, A., Sawano, A., Yamaguchi, S., Yazaki, Y., Shibuya, M.: A novel type of vascular endothelial growth factor, VEGF-E (NZ-7 VEGF), preferentially utilizes KDR/Flk-1 receptor and carries a potent mitotic activity without heparin-binding domain. *J. Biol. Chem.* **1998**, 273, 31273-31282.
  58. Zeng, H., Sanyal, S., Mukhopadhyay, D.: Tyrosine residues 951 and 1059 of vascular endothelial growth factor receptor-2 (KDR) are essential for vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor-induced endothelium migration and proliferation, respectively. *J. Biol. Chem.* **2001**, 276, 32714-32719.
  59. Vincenti, V., Cassano, C., Rocchi, M., Persico, M. G.: Assignment of the vascular endothelial growth factor gene to human chromosome 6p21.3. *Circ. Res.* **1996**, 93, 1493-1495.
  60. Wood, J. M., Bold, G., Buchdunger, E., Cozens, R., Ferrari, S., Frei, J., Hofmann, F., Mestan, J., Mett, H., O'Reilly, T., Persohn, E., Rösel, J., Schnell, C., Stover, D., Theuer, A., Towbin, H., Wenger, F., Woods-Cook, K., Menrad, A., Siemeister, G., Schirner, M., Thierauch, K.-H., Schneider, M. R., Drevs, J., Martiny-Baron, G., Totzke, F., Marmé, D.: PTK787/ZK 222584, a novel and potent inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases, impairs vascular endothelial growth factor-induced responses and tumor growth after oral administration. *Cancer Res.* **2000**, 60, 2178-2189.
  61. Morabito, A., De Maio, E., Di Maio, M., Normanno, N., Perrone, F.: Tyrosine kinase inhibitors of vascular endothelial growth factor

- receptors in clinical trials: Current status and future directions. *Oncologist* **2006**, 11, 753-764.
62. Kunick, C., Lemcke, T.: Paullone als selektive Kinase-Inhibitoren. *Pharm. Ztg.* **2002**, 147, 2428-2435.
  63. Zaharevitz, D. W., Gussio, R., Leost, M., Senderowicz, A. M., Lahusen, T., Kunick, C., Meijer, L., Sausville, E. A.: Discovery and initial characterization of the paullones, a novel class of small-molecule inhibitors of cyclin-dependent kinases. *Cancer Res.* **1999**, 59, 2566-2569.
  64. Kunick, C.: Fused azepinones with antitumor activity. *Curr. Pharm. Des.* **1999**, 5, 181-194.
  65. Cushman, M., Nagarathnam, D., Gopal, D., Geahlen, R. L.: Synthesis and evaluation of new protein-tyrosine kinase inhibitors. Part 2. Phenylhydrazones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1991**, 1, 215-218.
  66. Gompel, M., Leost, M., Joffe, E. B. D. K., Puricelli, L., Franco, L. H., Palermo, J., Meijer, L.: Meridianins, a new family of protein kinase inhibitors isolated from the ascidian *Aplidium meridianum*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 1703-1707.
  67. Gopalsamy, A., Yang, H., Ellingboe, J. W., Tsou, H.-R., Zhang, N., Honores, E., Powell, D., Miranda, M., McGinnis, J. P., Rabindran, S. K.: Pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl phenyl amides as novel anti-proliferative agents: Parallel synthesis for lead optimization of amide region. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 1591-1594.
  68. Pevarello, P., Brasca, M. G., Amici, R., Orsini, P., Traquandi, G., Corti, L., Piutti, C., Sansonna, P., Villa, M., Pierce, B. S., Pulici, M., Giordano, P., Martina, K., Fritzen, E. L., Nugent, R. A., Casale, E., Cameron, A., Ciomei, M., Roletto, F., Isacchi, A., Fogliatto, G. P., Pesenti, E., Pastori, W., Marsiglio, A., Leach, K. L., Clare, P. M.,

- Fiorentini, F., Varasi, M., Vulpetti, A., Warpehoski, M. A.: 3-Aminopyrazole inhibitors of CDK2/Cyclin A as antitumor agents. 1. Lead finding. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 3367-3380.
69. Dumas, J., Hatoum-Mokdad, H., Sibley, R., Riedl, B., Scott, W. J., Monahan, M. K., Lowinger, T. B., Brennan, C., Natero, R., Turner, T., Johnson, J. S., Schoenleber, R., Bhargava, A., Wilhelm, S. M., Housley, T. J., Ranges, G. E., Shrikhande, A.: 1-Phenyl-5-pyrazolyl ureas: Potent and selective p38 kinase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 2051-2054.
70. Bingham, A. H., Davenport, R. J., Gowers, L., Knight, R. L., Lowe, C., Owen, D. A., Parry, D. M., Pitt, W. R.: A novel series of potent and selective IKK2 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 409-412.
71. Moffat, D. F. C., Allen, R. A., Rapecki, S. E., Davis, P. D., O'Connell, J., Hutchings, M. C., King, M. A., Boyce, B. A., Perry, M. J.: 4-Thiophenoxy-*N*-(3,4,5-trialkoxyphenyl)pyrimidine-2-amines as potent and selective inhibitors of the T-cell tyrosine kinase p56lck. *Curr. Med. Chem.* **2004**, 11, 747-753.
72. Wang, S., Wood, G., Meades, C., Griffiths, G., Midgley, C., McNae, I., McInnes, C., Anderson, S., Jackson, W., Mezna, M., Yuill, R., Walkinshaw, M., Fischer, P. M.: Synthesis and biological activity of 2-anilino-4-(1*H*-pyrrol-3-yl)pyrimidine CDK inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 4237-4240.
73. Tavares, F. X., Boucheron, J. A., Dickerson, S. H., Griffin, R. J., Preugschat, F., Thomson, S. A., Wang, T. Y., Zhou, H.-Q.: *N*-Phenyl-4-pyrazolo[1,5-*b*]pyridazin-3-yl-pyrimidin-2-amines as potent and selective inhibitors of glycogen synthase kinase 3 with good cellular efficacy. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 4716-4730.

74. Sammond, D. M., Nailor, K. E., Veal, J. M., Nolte, R. T., Wang, L., Knick, V. B., Rudolph, S. K., Truesdale, A. T., Nartey, E. N., Stafford, J. A., Kumar, R., Cheung, M.: Discovery of a novel and potent series of dianilinopyrimidinurea and urea isostere inhibitors of VEGFR2 tyrosine kinase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 3519-3523.
75. Bhattacharjee, A. K., Geyer, J. A., Woodard, C. L., Kathcart, A. K., Nichols, D. A., Prigge, S. T., Li, Z., Mott, B. T., Waters, N. C.: A three-dimensional in silico pharmacophore model for inhibition of Plasmodium falciparum cyclin-dependent kinases and discovery of different classes of novel Pfmrk specific inhibitors. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 5418-5426.
76. Charrier, J.-D., Durrant, S., Ramaya, S., Jimenez, J.-M., Rutherford, A.: Preparation of pyrid-2-ones useful as inhibitors of Tec family protein kinases for the treatment of inflammatory, proliferative and immunologically-mediated diseases. Internationale Patentanmeldung (PCT) WO2006065946 (2006), Chem. Abstr. 145:83228 (2006).
77. Huth, A., Krueger, M., Zorn, L., Ince, S., Bohlmann, R., Thierauch, K.-H., Menrad, A., Haberey, M., Hess-Stumpp, H.: Preparation of pyridonylethyl anthranilamides as inhibitors of vascular endothelial growth factor receptors VEGFR-2 and VEGFR-3. Internationale Patentanmeldung (PCT) WO2004111005 (2004), Chem. Abstr. 142:74461 (2004).
78. Prien, O.: Target-family-oriented focused libraries for kinases - Conceptual design aspects and commercial availability. *ChemBioChem* **2005**, 6, 500-505.
79. Wang, B., Gu, Y., Luo, C., Yang, T., Yang, L., Suo, J.: Sulfamic acid as a cost-effective and recyclable catalyst for liquid Beckmann



- rearrangement, a green process to produce amides from ketoximes without waste. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3369-3372.
80. Boruah, M., Konwar, D.:  $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}/\text{KI}/\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ : A new alternate system for dehydration of oximes and amides in hydrated media. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7138-7139.
  81. Barman, D. C., Thakur, A. J., Prajapati, D., Sandhu, J. S.: Indium-mediated facile dehydration and Beckmann rearrangement of oximes. *Chem. Lett.* **2000**, 29, 1196-1197.
  82. Thakur, A. J., Boruah, A., Prajapati, D., Sandhu, J. S.: Microwave induced bismuth trichloride catalysed Beckmann rearrangement of oximes. *Synth. Commun.* **2000**, 30, 2105-2111.
  83. De Luca, L., Giacomelli, G., Porcheddu, A.: Beckmann rearrangement of oximes under very mild conditions. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6272-6274.
  84. Johnson, P. D., Aristoff, P. A., Zurenko, G. E., Schaadt, R. D., Yagi, B. H., Ford, C. W., Hamel, J. C., Stapert, D., Moerman, J. K.: Synthesis and biological evaluation of benzazepine oxazolidinone antibacterials. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 4197-4200.
  85. Huisgen, R., Ugi, I., Brade, H., Rauenbusch, E.: Medium sized rings. III. Properties and reactions of the 1,2-benzolactams. *Liebigs Ann. Chem.* **1954**, 586, 30-51.
  86. Nicholls, I. A., Alewood, P. F., Brinkworth, R. I., Morrison, S. F., Andrews, P. R.: 2-Substituted 1,3-benzodiazocines: Design, synthesis and evaluation as potential central nervous system active agents. *J. Chem. Res.* **1993**, 10, 408-409.
  87. Chen, W.-Y., Gilman, N. W.: Synthesis of 7-phenylpyrimido[5,4-d][1]benzazepin-2-ones. *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, 20, 663-666.

88. Ito, Y., Kobayashi, K., Maeno, M., Saegusa, T.: A new synthetic method for preparation of 1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1-benzazepin-2-one derivatives. *Chem. Lett.* **1980**, 9, 487-490.
89. Fujita, K., Takahashi, Y., Owaki, M., Yamamoto, K., Yamaguchi, R.: Synthesis of five-, six-, seven-membered ring lactams by Cp\*Rh complex-catalyzed oxidative *N*-heterocyclization of amino alcohols. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2785-2788.
90. Augustine, R. L., Pierson, W. G.: The synthesis of *dl*-deethylbogamine. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 1070-1075.
91. Thon, D., Schneider, W.: Heterocyclische  $\alpha$ -Carbinolamine mit Isochinuclidin-Grundgerüst, I. *Chem. Ber.* **1976**, 109, 2743-2761.
92. Becker, H. G. O., Berger, W., Domschke, G., Fanghänel, E., Faust, J., Fischer, M., Gentz, F., Gewalt, K., Gluch, R., Mayer, R., Müller, K., Pavel, D., Schmidt, H., Schollberg, K., Schwetlick, K., Seiler, E., Zeppenfeld, G., Beckert, R., Habicher, W. D., Metz, P.: *Organikum*. 22. Aufl., **2004**, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 378-380.
93. Ando, K., Hirota, M., Kawai, M., Shimokawa, H.: Preparation of substituted fused lactams as NMDA NR2B antagonists for treatment of pain. Internationale Patentanmeldung (PCT) WO 2005035523 (2005), Chem. Abstr. 142:411248 (2005).
94. Pies, T.: 9-Substituted Paullones: Synthesis and analysis of structure-activity relationships. *Dissertation Universität Hamburg* **2003**.
95. Slätt, J., Bergman, J.: Oxygenation of 2,3-dihydroindoles. *Tetrahedron* **2002**, 58, 9187-9191.
96. Eaton, P. E., Carlson, G. R., Lee, J. T.: Phosphorus pentoxide-methanesulfonic acid. A convenient alternative to polyphosphoric acid. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 4071-4073.

97. Fitzpatrick, J. T., Hiser, R. D.: Noncatalytic Fischer indole synthesis. *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 1703-1704.
98. Nguyen, C. H., Marchand, C., Delage, S., Sun, J.-S., Garestier, T., Hélène, C., Bisagni, E.: Synthesis of 13*H*-benzo[6,7]- and 13*H*-benzo[4,5]indolo[3,2-*c*]quinolines: A new series of potent specific ligands for triplex DNA. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2501-2507.
99. Robinson, B.: Recent studies on the Fischer indole synthesis. *Chem. Rev.* **1969**, 69, 227-250.
100. Nazaré, M., Schneider, C., Lindenschmidt, A., Will, D. W.: A flexible, palladium-catalyzed indole and azaindole synthesis by direct annulation of chloroanilines and chloroaminopyridines with ketones. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 4526-4528.
101. Streitwieser, A., Heathcock, C. H., Kosower, E. M.: *Organische Chemie*. 2. Aufl., **1994**, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, 1113.
102. Kohfeld, S.: Untersuchungen zur Synthese, biologischen Aktivität und Stabilität von Paullonen und verwandten  $\alpha$ -anellierten [1]Benzazepinonen. *Dissertation Universität Braunschweig* **2006**.
103. Almazroa, S., Elnagdi, M. H., El-Din, A. M. S.: Studies with enaminones: The reaction of enaminones with aminoheterocycles. A route to azolopyrimidines, azolopyridines and quinolines. *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, 41, 267-272.
104. Ming, L., Shuwen, W., Lirong, W., Huazheng, Y., Xiuli, Z.: A convenient, rapid, and highly selective method for synthesis of new pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines via the reaction of enaminones and 5-amino-1*H*-pyrazoles under microwave irradiation. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, 42, 925-930.
105. Reddy, G. J., Sailaja, S., Rao, K. S.: Synthesis of 2-aryl-7-(3-oxo-2*H*-[1,4]-benzoxazin-6-yl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines as potential

- COX-2-inhibitors. *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **2004**, 44B, 204-206.
106. Al-Shiekh, M. A.: Enaminones in the synthesis of heterocycles by microwave irradiation. *Org. Prep. Proced. Int.* **2005**, 37, 223-230.
  107. Abass, M., Mostafa, B. B.: Synthesis and evaluation of molluscicidal and larvicidal activities of some novel enaminones derived from 4-hydroxyquinolinones: Part IX. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 6133-6144.
  108. Dawood, K. M.: Synthesis of spiro-pyrazole-3,3'-thiopyrano[2,3-*b*]pyridines and azolo[*a*]pyrido[2',3':5,6]thiopyrano[3,4-*d*]pyrimidines as new ring systems with antifungal and antibacterial activities. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, 42, 221-225.
  109. Al-Saleh, B., El-Asasery, M. A., Abdel-Aziz, R. S., Elnagdi, M. H.: Enaminones in heterocyclic synthesis: Synthesis and chemical reactivity of 3-anilino-1-substituted-2-propene-1-one. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, 42, 563-566.
  110. Al-Mousawi, S., John, E., Al-Kandery, N.: Studies with enaminones: Synthesis and chemical reactivity of 2-(4-dimethylamino-2-oxobut-3-enyl)-isoindole-1,3-dione and of 4-(4-dimethylamino-2-oxobut-3-enyloxy)-2*H*-phthalazin-1-one. *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, 41, 381-385.
  111. Negri, G., Kascheres, C., Kascheres, A. J.: Recent development in preparation reactivity and biological activity of enaminoketones and enaminothiones and their utilization to prepare heterocyclic compounds. *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, 41, 461-491.
  112. Pretsch, E., Bühlmann, P., Affolter, C., Badertscher, M.: *Spektroskopische Daten zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen*. 4. Aufl., **2001**, Springer Verlag, Berlin.

113. Reddy, G. J., Latha, D., Thirupathaiah, C., Rao, K. S.: A facile synthesis of 2,3-disubstituted-6-arylpyridines from enaminones using montmorillonite K10 as solid acid support. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 301-302.
114. Al-Omran, F., El-Khair, A. A.: Heterocyclic synthesis via enaminones: Novel synthesis of (1*H*)-pyridin-2-one, pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine and isoxazole derivatives incorporating a *N*-methylphthalimide and their biological evaluation. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, 42, 307-312.
115. Molteni, V., Hamilton, M. M., Mao, L., Grane, C. M., Termin, A. P., Wilson, D. M.: Aqueous one-pot synthesis of pyrazoles, pyrimidines and isoxazoles promoted by microwave irradiation. *Synthesis* **2002**, 1669-1674.
116. Olivera, R., SanMartin, R., Domínguez, E.: A combination of tandem amine-exchange/heterocyclization and biaryl coupling reactions for the straightforward preparation of phenanthro[9,10-*d*]pyrazoles. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7010-7019.
117. Westman, J., Lundin, R.: Solid phase synthesis of aminopropenones and aminopropenoates; efficient and versatile synthons for combinatorial synthesis of heterocycles. *Synthesis* **2003**, 1025-1030.
118. Tonkikh, N. N., Ryzhanova, K. V., Petrova, M. V., Strakovs, A.: 4,5-Dihydropyrazolo-[3,4-*f*]quinazolines. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2003**, 39, 651-653.
119. Schenone, P., Mosti, L., Menozzi, G.: Reaction of 2-dimethylaminomethylene-1,3-diones with dinucleophiles. I. Synthesis of 1,5-disubstituted 4-acylpyrazoles. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, 19, 1355-1361.

120. Kidemet, D., Elenkov, I., Prgomet, V.: Novel synthesis of *N*-phenyl-2-aminopyrimidine derivatives under solvent-free conditions. *Synlett* **2005**, 2531-2533.
121. Manley, P. W., Breitenstein, W., Brüggem, J., Cowan-Jacob, S. W., Furet, P., Mestan, J., Meyer, T.: Urea derivatives of STI571 as inhibitors of Bcr-Abl and PDGFR kinases. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 5793-5797.
122. Breaux, E. J., Zwikelmaier, K. E.: An improved general synthesis of 4-aryl-5-pyrimidinecarboxylates. *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, 18, 183-184.
123. Braunerová, G., Buchta, V., Silva, L., Kuneš, J., Palát Jr., K.: Synthesis and in vitro antifungal activity of 4-substituted phenylguanidinium salts. *Farmaco* **2004**, 59, 443-450.
124. Bredereck, H., Effenberger, F., Hajek, M.: Darstellung von 1-Guanyl-pyrazol und Pyrazolyl-(1)-s-triazin. - Synthesen substituierter s-Triazine. *Chem. Ber.* **1965**, 98, 3178-3186.
125. Agarwal, A., Srivastava, K., Puri, S. K., Chauhan, P. M. S.: Synthesis of 4-pyrido-6-aryl-2-substituted amino pyrimidines as a new class of antimalarial agents. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 6226-6232.
126. Boussard, C., Klimkait, T., Mahmood, N., Pritchard, M., Gilbert, I. H.: Design, synthesis and evaluation of potential inhibitors of HIV gp120-CD4 interactions. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 2673-2676.
127. Kim, K., Lin, Y.-T., Mosher, H. S.: Monosubstituted guanidines from primary amines and aminoiminomethanesulfonic acid. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3183-3186.

128. Woo, H. B., Shin, W.-S., Lee, S., Ahn, C. M.: Synthesis of novel curcumin mimics with asymmetrical units and their anti-angiogenic activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 3782-3786.
129. Jahng, Y., Zhao, L.-X., Moon, Y.-S., Basnet, A., Kim, E.-k., Chang, H. W., Ju, H. K., Jeong, T. C., Lee, E.-S.: Simple aromatic compounds containing propenone moiety show considerable dual COX/5-LOX inhibitory activities. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 2559-2562.
130. Tanemura, K., Suzuki, T., Nishida, Y., Horaguchi, T.: Aldol condensation in water using polyethylene glycol 400. *Chem. Lett.* **2005**, 34, 576-577.
131. Weber, W. M., Hunsaker, L. A., Abcouwer, S. F., Deck, L. M., Vander Jagt, D. L.: Anti-oxidant activities of curcumin and related enones. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 3811-3820.
132. Sebti, S., Solhy, A., Tahir, R., Boulaajaj, S., Mayoral, J. A., Fraile, J. M., Kossir, A., Oumimoun, H.: Calcined sodium nitrate/natural phosphate: An extremely active catalyst for the easy synthesis of chalcones in heterogeneous media. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7953-7955.
133. Davey, W., Tivey, D. J.: Chalcones and related compounds. Part IV. Addition of hydrogen cyanide to chalcones. *J. Chem. Soc.* **1958**, 1230-1236.
134. Iwata, S., Nishino, T., Inoue, H., Nagata, N., Satomi, Y., Nishino, H., Shibata, S.: Antitumorigenic activities of chalcones (II). Photo-isomerization of chalcones and the correlation with their biological activities. *Biol. Pharm. Bull.* **1997**, 20, 1266-1270.
135. Lutz, R. E., Jordan, R. H.: *cis*-Benzalacetophenone. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 4090-4091.

136. Huang, Y. R., Katzenellenbogen, J. A.: Regioselective synthesis of 1,3,5-triaryl-4-alkylpyrazoles: Novel ligands for the estrogen receptor. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2833-2836.
137. Lévai, A., Silva, A. M. S., Pinto, D. C. G. A., Cavaleiro, J. A. S., Alkorta, I., Elguero, J., Jekö, J.: Synthesis of pyrazolyl-2-pyrazolines by treatment of 3-(3-aryl-3-oxopropenyl)chromen-4-ones with hydrazine and their oxidation to bis(pyrazoles). *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4672-4679.
138. Stauffer, S. R., Coletta, C. J., Tedesco, R., Nishiguchi, G., Carlson, K., Sun, J., Katzenellenbogen, B. S., Katzenellenbogen, J. A.: Pyrazole ligands: Structure-affinity/activity relationships and estrogen receptor- $\alpha$ -selective agonists. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 4934-4947.
139. Meier, H., Hormaza, A.: Oligo(1,4-phenylenepyrazole-3,5-diyl)s. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3372-3377.
140. Bhatnagar, I., George, M. V.: Oxidation with metal oxides-II. Oxidation of chalcone phenylhydrazones, pyrazolines, *o*-aminobenzylidene anils and *o*-hydroxy benzylidene anils with manganese dioxide. *Tetrahedron* **1968**, 24, 1293-1298.
141. Azarifar, D., Maleki, B.: Microwave-assisted aromatization of 1,3,5-trisubstituted 2-pyrazolines by silica-supported *N*-bromosuccinimide as a useful reagent under solvent free 'dry' condition. *Heterocycles* **2005**, 65, 865-870.
142. Pinto, D. C. G. A., Silva, A. M. S., Lévai, A., Cavaleiro, J. A. S., Patonay, T., Elguero, J.: Synthesis of 3-benzoyl-4-styryl-2-pyrazolines and their oxidation to the corresponding pyrazoles. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2593-2599.
143. von Auwers, K., Heimke, P.: Über Pyrazoline. *Liebigs Ann. Chem.* **1927**, 458, 186-220.



144. Gladstone, W. A. F., Norman, R. O. C.: Reactions of lead tetraacetate. Part VII. Some reactions leading to pyrazoles. *J. Chem. Soc. (C)* **1966**, 1536-1540.
145. Prasad, Y. R., Rao, A. L., Prasanna, L., Murali, K., Kumar, P. R.: Synthesis and antidepressant activity of some 1,3,5-triphenyl-2-pyrazolines and 3-(2"-hydroxynaphthalen-1"-yl)-1,5-diphenyl-2-pyrazolines. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 5030-5034.
146. Wang, S., Yu, G., Lu, J., Xiao, K., Hu, Y., Hu, H.: A regioselective tandem reaction between chalcones and 2-acetamidoacetamide promoted by Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> for the preparation of 3-unsubstituted 2-pyridones. *Synthesis* **2003**, 487-490.
147. Katritzky, A. R., Belyakov, S. A., Sorochinsky, A. E., Henderson, S. A., Chen, J.: Benzotriazole-assisted preparations of 2-(substituted amino)pyridines and pyrid-2-ones. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6210-6214.
148. Wang, S., Cao, L., Shi, H., Dong, Y., Sun, J., Hu, Y.: Preparation of 2-pyridone-containing tricyclic alkaloid derivatives as potential inhibitors of tumor cell proliferation by regioselective intramolecular *N*- and *C*-acylation of 2-pyridone. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, 53, 67-71.
149. Abdel-Latif, N. A.: Synthesis and antidepressant activity of some new coumarin derivatives. *Sci. Pharm.* **2005**, 74, 193-216.
150. Verma, S. S., Taneja, P., Mital, R. L., Prakash, L.: Synthesis of some new 4-imino-3,5,7-trisubstituted-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2(1*H*)-thiones. *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, 24, 1169-1171.
151. Wang, S., Meades, C., Wood, G., Osnowski, A., Anderson, S., Yuill, R., Thomas, M., Mezna, M., Jackson, W., Midgley, C., Griffiths, G., Fleming, I., Green, S., McNae, I., Wu, S.-Y., McInnes, C., Zheleva, D., Walkinshaw, M. D., Fischer, P. M.: 2-Anilino-4-

- (thiazol-5-yl)pyrimidine CDK inhibitors: Synthesis, SAR analysis, X-ray crystallography, and biological activity. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 1662-1675.
152. Armarego, W. L. F., Chai, C. L. L.: *Purification of laboratory chemicals*. **2003**, Cornwall, MPG Books, Bodmin.
  153. Gattermann, Wieland: *Die Praxis des organischen Chemikers*. 43. Aufl., **1982**, W. deGruyter, Berlin, 686.
  154. Heesing, A., Schmaladt, W.: Zum Substituenteneinfluß der Guanidino- und der Guanidiniumgruppe, Teil 1 - Der Effekt auf die <sup>19</sup>F-NMR-Spektren von Fluorbenzolen und auf die aromatische Substitution. *Chem. Ber.* **1978**, 111, 320-334.
  155. Zhang, J.-H., Chung, T. D. Y., Oldenburg, K. R.: A simple statistical parameter for use in evaluation and validation of high throughput screening assays. *J. Biomol. Screen.* **1999**, 4, 67-73.
  156. Monks, A., Scudiero, D., Skehan, P., Shoemaker, R., Paull, K., Vistica, D., Hose, C., Langley, J., Cronise, P., Vaigro-Wolff, A., Gray-Goodrich, M., Campbell, H., Mayo, J., Boyd, M.: Feasibility of a high-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor cell lines. *J. Natl. Cancer Inst.* **1991**, 83, 757-766.
  157. Robert, J.: Anticancer drug screening with in vitro models. *Drugs Fut.* **1997**, 22, 739-746.

## Danksagung

Für die Durchführung der biologischen Testungen möchte ich mich bei *Herrn Dr. J. Ehlert, Herrn Dr. M. Kubbutat, Herrn Dr. C. Schächtele, Herrn Dr. F. Totzke, Frau Dr. U. Zirrgiebel* und der Firma ProQinase/KTB Tumorforschungs GmbH (Freiburg) sowie bei dem National Cancer Institute (Bethesda, Maryland, USA) und seinen Mitarbeitern bedanken.

Meinen herzlichen Dank für die Durchführung von Docking-Studien möchte ich *Herrn Dr. T. Lemcke* (Universität Hamburg) aussprechen. Des Weiteren danke ich *Herrn Dr. L. Preu* für die fachlichen Diskussionen.

Ich danke *Herrn Prof. Dr. L. Ernst, Frau D. Deuse und Frau P. Holba-Schulz* (NMR-Laboratorien der Chemischen Institute der TU Braunschweig) für die Aufnahme der NMR-Spektren, sowie *Herrn Dr. U. Papke, Herrn Dr. T. Beuerle und Frau D. Döring* (Massenspektrometrie-Laboratorium der Chemischen Institute der TU Braunschweig) für die Erstellung der Massenspektren. *Herrn Prof. Dr. P. G. Jones* (Institut für Anorganische und Analytische Chemie der TU Braunschweig) danke ich für die Anfertigung der Röntgenkristallstrukturanalysen.

Den Mitarbeiterinnen der Analytischen Abteilung des Institutes für Pharmazeutische Chemie der TU Braunschweig, *Frau B. Babic, Frau S. Meyer und Frau P. Reich* gilt mein Dank für die Anfertigung der FT-IR-Spektren und Elementaranalysen sowie für die Probenvorbereitung für die NMR-Experimente.

Den *Herren K. Hartmann, E. Hinz, F. Roese und M. Söchtig* danke ich für die Versorgung mit Chemikalien und Glasgeräten sowie deren technische Unterstützung.

Gedankt sei auch meinen wissenschaftlichen Hilfskräften *Frau S. Beckert, Frau D. Graber* und *Frau C. Rößner* für ihre unterstützende Arbeit in meinem Labor.

Zudem danke ich meinem Arbeitskreis mit *Frau Dr. J. Röver, Frau Dr. S. Kohfeld, Herrn Dr. C. Prühs, Frau U. Dunkel, Herrn H. Stukenbrock, Frau C. Reichwald, Frau A.-M. Egert, Frau A. Becker, Frau W. Brandt und Frau S. Lütge* für die erfolgreiche und angenehme Zusammenarbeit sowie allen Mitarbeitern des Institutes für Pharmazeutische Chemie der TU Braunschweig. An dieser Stelle möchte ich mich besonders bei *Herrn Dr. M. Lorke* und den Kolleginnen des 5. Semesters, *Frau Dr. C. Bonnekessel, Frau U. Dunkel, Frau A.-M. Egert, Frau M. Isedor und Frau S. Lucka* für die freundschaftlich kollegiale Zusammenarbeit im Praktikum „Arzneistoffanalytik unter besonderer Berücksichtigung der Arzneibücher“ bedanken.

*Frau Dr. S. Kohfeld* möchte ich außerdem für die gemeinsame Erschließung der Arylguanidine danken.

Mein besonderer Dank gilt *Frau A.-M. Egert* und *Frau C. Reichwald* für die Hilfe beim Lesen der Korrekturen.

## Lebenslauf

Name	Bianca Berger
Geburtsdatum	05. Juli 1978
Geburtsort	Kaufbeuren
07/1989 – 07/1998	Hölty-Gymnasium, Wunstorf
07/1998	Allgemeine deutsche Hochschulreife
10/1998 – 11/2002	Studium der Pharmazie an der TU Braunschweig
12/2002 – 05/2003	erster Abschnitt des praktischen Jahres an der University of Otago, Dunedin (Neuseeland)
06/2003 – 11/2003	zweiter Abschnitt des praktischen Jahres in der Wilhelmi-Apotheke (Inh. L. Vogt), Braunschweig
02/2004	Approbation als Apothekerin
seit 02/2004	wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Pharmazeutische Chemie der TU Braunschweig Anfertigung der vorliegenden Dissertation im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. C. Kunick